UNIVERSITE MOHAMED V –SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT-

ANNEE : 2014 **THESE N°:09**

EVALUATION DE LA FIBROSE HÉPATIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATITE B ET C : APPORT DE FIBROTEST-ACTITEST®

THESE

Présentée et soutenue publiquement le: ………………………..

PAR

Mlle Maha Elyounssi

Née 06/08/1988 à Al-Hoceima

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

Mots clés : Fibrose hépatique - VHC - VHB - Ponction biopsie hépatique - Fibrotest® - Actitest®

JURY

Mr. A. AOURARH — **PRESIDENT**
Professeur de gastro-entérologie
Mme.S.TELLAL — **RAPPORTEUR**
Professeur de Biochimie Clinique
Mme. S. ELHAMZAOUI
Professeur de Microbiologie
Mme. W. ESSAMRI
Professeur de gastro-entérologie
} **JUGES**

بسم الله الرحمن الرحيم

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صدق الله العظيم



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-*Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines*
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie



Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. MANSOURI Aziz*	Radiothérapie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie

Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr.CHANI Mohamed	Anesthésie Réanimation

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou *	ORL



Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie



Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad *	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale



mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-Phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine Interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine Aéronautique



Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie- Chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie Plastique et Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro Entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie Générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal *	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

Février 2013

Pr.AHID SAMIR	Pharmacologie
Pr.AIT EL CADI MINA	Toxicologie
Pr.AMRANI HANCHI LAILA	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR MOURAD	Anesthésie Réanimation
Pr.AWAB ALMAHDI	Anesthésie Réanimation
Pr.BELAYACHI JIHANE	Réanimation Médicale
Pr.BELKHADIR ZAKARIA HOUSSAIN	Anesthésie Réanimation
Pr.BENCHEKROUN LAILA	Biochimie-Chimie
Pr.BENKIRANE SOUAD	Hématologie
Pr.BENNANA AHMED*	Informatique Pharmaceutique
Pr.BENSEFFAJ NADIA	Immunologie
Pr.BENSGHIR MUSTAPHA *	Anesthésie Réanimation
Pr.BENYAHIA MOHAMMED *	Néphrologie
Pr.BOUATIA MUSTAPHA	Chimie Analytique
Pr.BOUABID AHMED SALIM*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr.CHAIB ALI *	Cardiologie
Pr.DENDANE TAREK	Réanimation Médicale
Pr.DINI NOUZHA *	Pédiatrie
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI MOHAMED ALI	Anesthésie Réanimation



Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI NAJWA	Radiologie
Pr.ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr.EL HARTI JAOUAD	Chimie Thérapeutique
Pr.EL JAOUDI RACHID *	Toxicologie
Pr.EL KABABRI MARIA	Pédiatrie
Pr.EL KHANNOUSSI BASMA	Anatomie Pathologique
Pr.EL KHLOUFI SAMIR	Anatomie
Pr.EL KORAICHI ALAE	Anesthésie Réanimation
Pr.EN-NOUALI HASSANE *	Radiologie
Pr.ERRGUIG LAILA	Physiologie
Pr.FIKRI MERYIM	Radiologie
Pr.GHANIMI ZINEB	Pédiatrie
Pr.GHFIR IMADE	Médecine Nucléaire
Pr.IMANE ZINEB	Pédiatrie
Pr.IRAQI HIND	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr.KABBAJ HAKIMA	Microbiologie
Pr.KADIRI MOHAMED *	Psychiatrie
Pr.LATIB RACHIDA	Radiologie
Pr.MAAMAR MOUNA FATIMA ZAHRA	Médecine Interne
Pr.MEDDAH BOUCHRA	Pharmacologie
Pr.MELHAOUI ADYL	Neuro-chirurgie
Pr.MRABTI HIND	Oncologie Médicale
Pr.NEJJARI RACHID	Pharmacognosie
Pr.OUKABLI MOHAMED *	Anatomie Pathologique
Pr.RAHALI YOUNES	Pharmacie Galénique
Pr.RATBI ILHAM	Génétique
Pr.RAHMANI MOUNIA	Neurologie
Pr.REDA KARIM *	Ophtalmologie
Pr.REGRAGUI WAFA	Neurologie
Pr.RKAIN HANAN	Physiologie
Pr.ROSTOM SAMIRA	Rhumatologie
Pr.ROUAS LAMIAA	Anatomie Pathologique
Pr.ROUIBAA FEDOUA *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN MOUNA	Gastro-Entérologie
Pr.SAYAH ROCHDE	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr.SEDDIK HASSAN *	Gastro-Entérologie
Pr.ZERHOUNI HICHAM	Chirugie Pédiatrique
Pr.ZINE ALI *	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr.GHOUNDALE OMAR *	Urologie
Pr.ZYANI MOHAMMAD*	Médecine Interne

* Enseignants Militaires



2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines



Dédicaces



Je dédite cette thèse…

A ceux qui me sont les plus chers :

MES PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'amour, l'affection, la reconnaissance et l'admiration que j'éprouve pour vous

Sans votre soutien et vos encouragements indéfectibles je ne serai pas là aujourd'hui.

Pour votre tendresse votre confiance et votre amour, pour vos innombrables sacrifices et vos efforts sans limites pour parfaire mon éducation,

En ce jour de la réalisation de vos vœux je vous dits merci papa, merci maman, prunelles de mes yeux, mon rayon de soleil, j'espère que j'ai été à la hauteur de vos espérances.

Que Dieu vous garde et vous accorde santé, bonheur et langue vie, afin que je puisse vous rendre un peu de ce que vous avez fait pour moi toi et maman.

Je vous aime, ma raison de vivre, que Dieu vous accorde al jannah.

A mes grands pères et mes grandes mères

A mon grand père :

En témoignage de mon profond amour et mon respect,

Que Dieu t’offre bonne santé et longue vie.

A mes deux grandes mères et mon grand père morts :

Vous me manquez énormément, vous étiez toujours ma source de bénédiction et de tendresse,

Que vos âmes reposent en paix, et que votre place est aljannah inchallah.nous sommes a Dieu et à lui nous retourneront.

A mes très chers frères

Abderrahim ; Abdellatif ; Mohamed ; Mohsine.

A mes très chères sœurs

Rahat; Hayat; Dina.

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte.

J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

Que Dieu vous bénisses, vous préserve et nous garde à tous jamais réuni au tour de nos parents.

A mes belles sœurs/mes Beaux frères

Najat, Loubna, Asmaa/ Said, Mohamed, Kamal

Je vous considère comme mes frères et sœurs et ces quelques mots ne pourront exprimer l'estime et l'amour que j'ai pour vous.

A mes nièces

Aya, Alae, Assil, Amani, Nada, Rawan, Silia et ma petite princesse Maram.

A mes neveux

Youness, Nadim, Adam, Amine, Masin, Fadi ; loaye et Iliane.

Mes petits bouts d'amour vous êtes la source de la joie de notre famille.

Que Dieu vous protège et vous accorde un brillant avenir plein de joie de bonheur et surtout de succès.

A mes oncles /mes tantes

Youness ; Abdessalam ; abdelbaki ; Rachid et Ahmed /Hafida ; Souad ; Tijania ; Aziza ; Himou et Zobida.

A mes cousines et cousins

Wissame, Sabrina, Fadoua, Badria, Ihsanne, Iman, Hajjar, Hanan, Yasmin, Youssra, Mourad, Mohamed, Achraf…

Je vous remercie vivement pour votre soutien et votre encouragement tout au long de mon cursus universitaire.

Que Dieu vous accorde bonne santé, bonheur et prospérité.

A mes Amies

Majda Benabbas ; Ghizlane Chana ; Asmae Elharim ; Youssra Bouhout ; Amina Benahnia ; Dalal Fikri ; Souad El ibrahimi ; Khadija Essahli ; Amina Bialten ; Hajar Elbaroudi ; Aicha Bouremdane ; Safae Anouri ; Meriem Saoui ; Sanae Herrak ; Fadua Elmahi.

A mes Amis

Amine Maktit ; Mounir Cherrak ; Houcine Elghani ; Abdellatif Dwassy.

Toutes les expressions aussi descriptibles qu’elles soient, ne pourraient témoigner l’affection et les sentiments de l’amour que je vous porte.

Je suis très heureuse et très chanceuse d’avoir des amis comme vous.

Nous avons partagé les bons et les mauvais moments durant toute la période d’étude, puisse notre amitié duré éternellement.

Ces dédicaces ne seraient pas complètes sans une pensée pour toutes mes connaissances et pour les personnes qui m’ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué de près ou de loin à l’élaboration de cette thèse.

Remerciements



A notre Maitre et Président de thèse

Monsieur Le Professeur Aziz AOURARH

Chef de service gastro-entérologie

Pour l'immense honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury.

Ainsi que pour le privilège d'examiner et de juger notre ouvrage, malgré toutes les obligations qui incombent à un maitre de votre rang

Que ce travail soit le témoignage de ma haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

A notre Maitre et Rapporteur de thèse

Madame Le Professeur Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Je lui suis également très reconnaissante pour m'avoir confié un sujet aussi passionnant, ainsi que pour tout le temps, la confiance et la liberté qu'elle m'a accordée tout le long de l'élaboration de ce travail. Ses conseils avisés étaient nécessaires pour l'aboutissement de cette thèse. Attentive et disponible malgré ses nombreuses charges, sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance m'ont beaucoup appris.

Puisse ce travail représenter l'expression de ma grande estime et mes sentiments les plus sincères.

A notre Maitre et Juge de thèse

Madame Le Professeur Sakina EL HAMZAOUI

Professeur de microbiologie

Que je remercie chaleureusement pour l'honneur qu'elle m'a fait de s'être intéressé à ce travail et d'avoir accepté de le juger.

Je reste très touchée par la gentillesse avec laquelle elle m'a accueillie.

Puisse ce travail être pour moi, l'occasion de lui exprimer mon profond et ma gratitude la plus sincère.

A notre Maitre et Juge de thèse

Madame ESSAMRI Wafaa

Professeur de gastro-entérologie

A qui j'adresse mes plus chaleureux remerciements pour avoir accepté de siéger parmi ce jury et d'examiner ce travail.
Je reste très touchée par la gentillesse avec laquelle elle m'a accueillie.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect

SOMMAIRE

II. Evaluation non invasive de la fibrose hépatique

1. Marqueurs biochimiques de la fibrose hépatique

1.1 Marqueurs directs de la fibrose

1.2 Marqueurs indirects de la fibrose

1.2.1 L'acide hyaluronique

1.2.2 La laminine et le collagène de type IV

1.2.3 Le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PNP III)

1.2.4 Les métalloprotéases matricielles

2. Caractéristiques générales des tests sanguins de la fibrose hépatique

2.1 Mise au point des tests sanguins

2.1.1 Construction d'un test sanguin

2.1.2 Validation d'un test sanguin

2.2 Performance de diagnostic

2.2.1 Définition

2.2.2 Interprétation statistique de performance diagnostique

2.3 Limites d'utilisation pratique des tests sanguins non invasifs de la fibrose

2.3.1 Robustesse et fiabilité

2.3.2 Variabilité pré-analytique et analytique

2.3.2.1 Variabilité pré-analytique

2.3.2.2 Variabilité analytique

2.3.3 Difficultés d'interprétation pratique des tests

2.3.4 Nature des discordances

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux

Liste des Figures

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A : Activité

AFEF : Association française pour l'étude du foie

ALAT : Alanine amino transférase

ApoA1 : Apolipoprotéine A1

ARN: Acide ribonucléique

ASAT: Aspartate amino transférase

AT: Actitest

AT1: Angiotensine Receptor 1

BMI: Body mass index

CB1/2: Cannabinoïde Receptor type 1

CEF : Cellules étoilées du foie

CHC: Carcinome hépatocellulaire

CTGF: Connective tissue growth factor

F: Fibrose

FCS: Fibrose cliniquement significative

FT: Fibrotest

GBEA : Guide de bonne exécution des analyses

GGT: γ glutamyltranspeptidase

GPH: Gradient de la pression hépatique

HAS : Haute autorité de santé

HGF: Hépatocytaire growth factor

HTP: Hypertension portale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MEC : Matrice extracellulaire

MMP : Métalloprotéinases

NA: non adapté

NAFLD: Non alcoholic fatty liver disease

OMS : Organisation mondiale de la santé

PBH : Ponction biopsie hépatique

PCR : Polymerase chain reaction

PD: Performance diagnostique

PDGF: Platelet- derived growth factor

PNP III : Propeptide N-terminal du procollagène de type III

ROC: Reciever operating Characteristic

SAFE: Sequential algorythm for fibrosis evaluation

SNFGE : Société nationale française de gastro-entérologie

SRA: System Renine Angiotensine

TGF: Transforming growth factor

TIMP: Tissue of métalloprotéinases

TP: Taux de prothrombine

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VG: Varices gastriques

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC: Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VO: Varices œsophagiennes

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

La fibrose hépatique est la principale conséquence lésionnelle de toute agression chronique du foie. Le stade de fibrose est important à préciser dès le diagnostic d'une hépatopathie chronique et même au cours de l'évolution du fait de son impact sur l'incidence des complications et sur le suivi médical [1].

La fibrose hépatique est due à un processus de cicatrisation exagérée, qui se caractérise par l'accumulation progressive dans le foie d'une matrice extracellulaire de composition altérée, résultant d'un déséquilibre entre synthèse, dépôt et dégradation de ces constituants [2].

Les principales causes de la fibrose hépatique sont : les hépatites virales chroniques B et C, l'intoxication alcoolique, les stéatopathies non alcooliques et l'hémochromatose génétique [3]. La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves [3].

L'examen histologique des pièces de ponction biopsie hépatique (PBH) reste l'examen de référence pour évaluation de la fibrose. Cependant, ses limites ont incité à développer des tests non invasifs de diagnostic [1].

Bien que majoritairement utilisés à partir de population avec hépatite chronique virale C active, ces tests sont de plus en plus utilisés en pratique dans d'autres situations cliniques [1].

Il existe des marqueurs sanguins de fibroses hépatiques directs et indirects. Ils sont utilisés soit seuls, soit combinés entre eux sous forme de score (score METAVIR…) ou test (Fibrotest-Actitest® …) [1].

Depuis 2007, le Fibrotest est reconnu comme un test non invasif de fibrose hépatique, recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans la prise en

charge de l'hépatite chronique C, pour s'étendre par la suite aux autres hépatopathies chroniques (hépatite B, stéatose non alcoolique…).

Dans ce travail, après des rappels physiopathologiques sur la fibrose hépatique, nous nous proposons de rapporter les données de la littérature sur l'apport du Fibrotest-Actitest® dans la prise en charge de l'hépatite B et C.

PREMIÈRE PARTIE :

LA FIBROSE HÉPATIQUE

La fibrose est la conséquence tissulaire d'un mécanisme de fibrogenèse prolongé : c'est le dépôt en excès de tissu fibreux dans le foie. Elle aboutit progressivement à la destruction de l'architecture tissulaire normale où le tissu parenchymateux est progressivement remplacé par du tissu fibreux (matrice extracellulaire) [4].

Il s'agit d'une complication commune à toutes les maladies chroniques du foie essentiellement d'origine virale et alcoolique. La progression de la fibrose, le plus souvent sur 10 à 20 ans, conduit à la cirrhose et à ses complications sévères [2].

I. La fibrogenèse hépatique :

1. Définition :

La fibrogenèse est un processus dynamique, réactionnel et précoce, caractérisé par la synthèse de molécules constitutives de la matrice extracellulaire (MEC) après «remodelage» de la MEC existante [4]. Ce phénomène est étroitement lié à l'activation des cellules fibrocompétentes dont les principales sont les cellules étoilés du foie(CEF), localisées dans l'espace de Disse entre les hépatocytes et la paroi sinusoïdale [4].les modifications de l'espace de Disse au cours de la fibrogenèse sont illustrées dans la (figure1).

1.1 La matrice extracellulaire :

La MEC est le tissu d’échafaudage du foie normal et du foie fibrotique. Elle provient de l’assemblage de macromolécules appartenant à plusieurs familles :

- les collagènes (les collagènes I et III constituent 80 % du collagène total)
- les glycoprotéines (fibronectine, laminine)
- l’élastine
- les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes (acide hyaluronique).

La MEC est impliquée dans différents mécanismes : communication intercellulaire, adhésion des cellules, leur migration, leur différentiation, leur croissance et la régulation de leurs gènes. Dans le foie normal, la MEC est surtout limitée à la capsule, autour des gros vaisseaux et dans les espaces portes. Au cours des hépatopathies chroniques, sous l’effet des agressions, la fibrogenèse dépasse la fibrolyse ce qui conduit à une fibrose pathologique avec des modifications quantitatives et qualitatives, responsables d’une désorganisation de l’architecture hépatique à la fois sur le plan anatomique et fonctionnel. Au cours des hépatopathies virales et biliaires, la fibrose hépatique est à point de départ portal, tandis qu’elle est centrolobulaire au cours des hépatopathies alcooliques [3].

Au cours des atteintes hépatiques aiguës, la lésion initiale, déclenche une réaction inflammatoire, suivie d’une régénération et d’une synthèse de composants matriciels [5,6]. Ce processus permet la cicatrisation de la lésion en restaurant l’architecture normale. En revanche, si la maladie causale se

prolonge, l'inflammation devient chronique, et le déséquilibre entre la synthèse et la dégradation s'aggrave et devient irréversible [7].

On constate en effet une augmentation de trois à six fois de la plupart des molécules matricielles, principalement les collagènes de type I et III (fibrillaires), des protéoglycanes et des glycoprotéines, avec un dépôt précoce de fibronectine suivi par l'apparition de fibres de collagènes interstitiels [5].

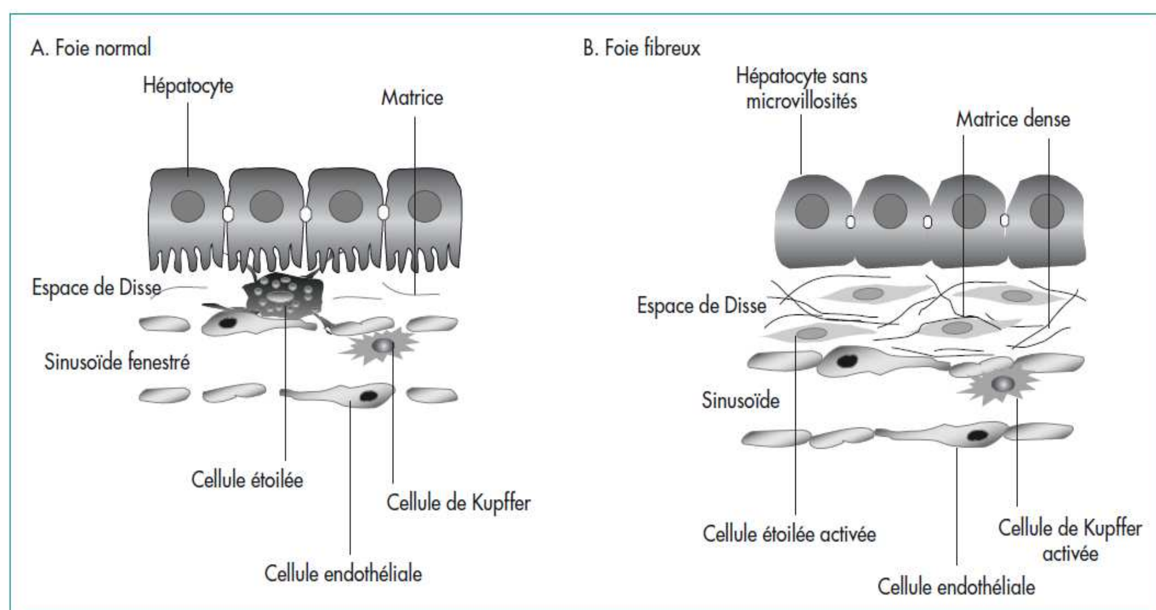


Figure 1 : modifications de l'espace de Disse au cours de la fibrogenèse hépatique [4].

1.2 Les cellules fibrogéniques du foie :

1.2.1 Origine et types des cellules fibrogéniques :

Les cellules à l'origine de la fibrose hépatique sont constituées d'une population myofibroblastiques hétérogènes, d'origine intra- et extra-hépatique. La contribution de ces différentes populations à la fibrose semble variée au cours du temps et selon les étiologies. Cette notion ouvre des voies nouvelles, notamment en termes de thérapie cellulaire [8].

1.2.1.1 Cellules étoilées du foie :

Les cellules étoilées du foie (CEF) jouent un rôle prépondérant et restent aujourd'hui les cellules fibrogéniques les mieux caractérisées [8]. Dans le foie normal, elles sont localisées dans l'espace sous-endothélial, elles ont un phénotype quiescent et sont principalement impliquées dans le stockage des rétinoïdes. En réponse à une atteinte hépatique aiguë ou prolongée, les CEF subissent un processus d'activation caractérisé par l'acquisition d'un phénotype fibrogénique myofibroblastique, associant d'importants remaniements morphologiques et fonctionnels (figure 2).

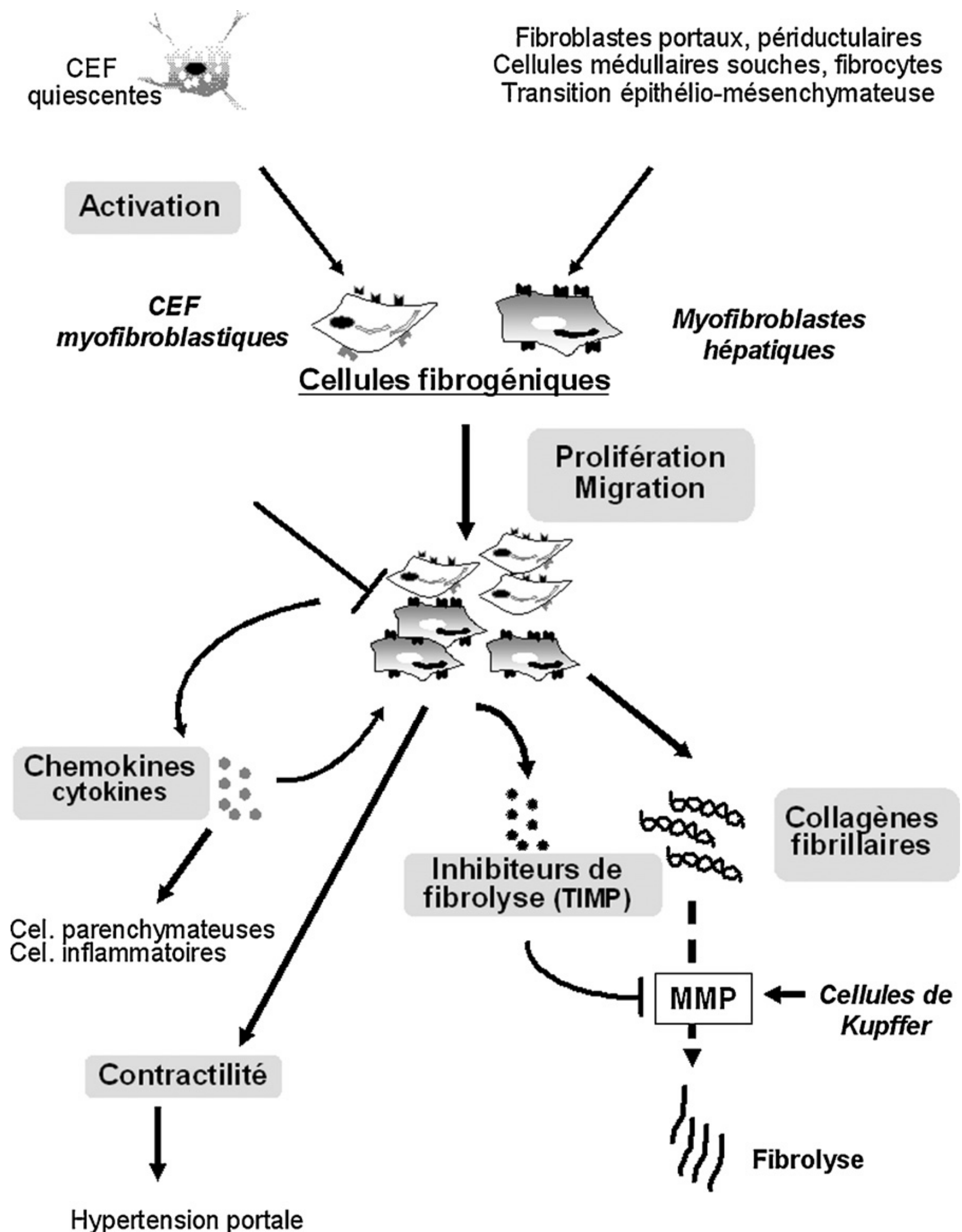


Figure 2 : origine et principales propriétés des cellules fibrogéniques [8].

CEF : Cellules étoilées du foie
MMP : Métalloprotéinases matricielles
TIMP : Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases

1.2.1.2 Autres cellules fibrogéniques d'origine intra-hépatique :

Les fibroblastes portaux sont également des cellules fibrogéniques, notamment au cours de la fibrose d'origine biliaire ou ischémique (Figure 2) [9]. L'acquisition du phénotype myofibroblastique fait intervenir le TGF (Transforming growth Factor) et des signaux mécaniques transmis par les intégrines, liés aux modifications de la tension de la matrice extracellulaire [8].

1.2.1.3 Cellules fibrogéniques d'origine extra-hépatique :

Des études expérimentales ont clairement montré que des cellules souches médullaires mésenchymateuses contribuent significativement à la population de myofibroblastes hépatiques associés aux travées de fibrose (Figure 2) [8]. Ces travaux ont également montré que ces myofibroblastes d'origine médullaire jouent un rôle fonctionnel dans la progression de la fibrose [10].

1.2.2 Propriétés des cellules fibrogéniques :

Sous l’effet de cytokines mitogéniques (PDGF ; VEGF) et de chémokines (PDGF, CXCR3), les CEF myofibroblastiques et les myofibroblastes hépatiques prolifèrent, migrent et s’accumulent dans les zones lésées. Elles produisent des chémokines et des cytokines qui amplifient le recrutement de macrophages ou de polynucléaires. En réponse aux produits de la peroxydation lipidique et aux cytokines fibrogéniques, telles que le TGF ou le CTGF, elles sécrètent un large répertoire de molécules matricielles enrichi en collagènes fibrillaires qui constituent les composants des septa fibreux [8].

A un stade précoce, elles produisent la gélatinise A et la stromélysine qui dégradent la matrice sous-endothéliale normale riche en collagène IV, favorisant ainsi son remplacement par une matrice enrichie en collagènes fibrillaires. De plus, elles sécrètent des inhibiteurs de métalloprotéinases, lesTIMP-1 et TIMP-2, qui favorisent leur survie et inactivent les collagénases impliquées dans le turnover des collagènes fibrillaires. L’accumulation de la fibrose résulte donc d’un processus synergique associant la production excessive d’une matrice extracellulaire riche en collagènes fibrillaires et l’inhibition de sa dégradation [11].

2. Stratégie antifibrosante :

Une molécule à visée antifibrosante doit impérativement être dotée d'un excellent profil de tolérance autorisant une administration prolongée. Idéalement, ces molécules devraient réduire la progression de la fibrose, mais également favoriser sa régression. Cet objectif suppose inactiver une ou plusieurs étapes de la cascade de la fibrogenèse. L'éradication ou l'inactivation de la cause de l'hépatopathie reste dans tous les cas un objectif prioritaire [8].

La plupart des essais thérapeutiques effectués aboutissaient à des résultats décevants ou non reproductibles. Ces résultats négatifs sont sans doute pour partie liés à des défauts de puissance, des durées de traitement insuffisantes etc.…

Parmi les approches thérapeutiques on trouve :

2.1 Prévention de l'activation des cellules fibrogéniques par des agents anti- inflammatoires :

L'effet bénéfique des corticoïdes est bien documenté au cours de l'hépatite auto-immune [12]. Les propriétés anti-inflammatoires de l'acide ursodésoxycholique pourraient, en partie, expliquer le bénéfice observé au cours de la cirrhose biliaire primitive.

2.2 Anti-oxydants :

Les molécules anti-oxydantes telles que la vitamine E, la sylimarine, le resvératrol ou une herbe médicinale « Sho-Saiko-to », préviennent l'activation des cellules fibrogéniques et réduisent la fibrose dans différents modèles [8].

2.3 Inactivation des propriétés fibrogéniques des myofibroblastes hépatiques :

Des avancées significatives sont apportées par le développement d'antagonistes des cytokines fibrogéniques et de leurs récepteurs. On cite deux exemples :

- ✓ Antagonistes du TGF
- ✓ Inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinases – antiangiogéniques [8].

2.4 Stimulation de l'apoptose des cellules fibrogéniques et restauration de la fibrolyse :

Les antagonistes des TIMP (anticorps monoclonaux ou MMP-9 mutante inactive) restaurent la fibrolyse [13]. Il en est de même de la surexpression de métalloprotéinases-1 par thérapie génique [13].

2.5 Antagonistes du système rénine-angiotensine (SRA) :

Les myofibroblastes hépatiques expriment les récepteurs AT1 et produisent de l'angiotensine II. Celle-ci favorise l'activation du TGF et induit des effets pro-inflammatoires [14].

2.6 Modulation du système cannabinoïde :

Dans un travail sur des biopsies chirurgicales, il a été montré qu'il existe une induction marquée de l'expression des récepteurs CB1 et CB2 (les récepteurs des cannabinoïdes) dans le foie cirrhotique [15]. Cette observation suggérait un rôle du système cannabinoïde dans la fibrogenèse.

II. Fibrose d'origine virale : Hépatite C et B

1. Hépatite virale C :

L'atteinte chronique du foie par le virus de l'hépatite C aboutit à la fibrose, dont le stade finale est la cirrhose, cela exige une bonne connaissance de ce virus grave. Dans cette partie, nous aborderons dans un premier temps l'épidémiologie du virus de l'hépatite C au Maroc ainsi que son mode de transmission, puis nous traitons l'histoire naturelle de l'infection et enfin le traitement disponible contre l'hépatite C.

1.1 Introduction :

L'identification du virus de l'hépatite C (VHC) est assez récente puisqu’elle date de 1989 [16]. Le VHC est reconnu comme l'agent responsable de la majorité des hépatites post-transfusionnelles [16,17].

Les hépatites virales B et C chronique sont très répandues partout dans le monde : on estime à près de 500 millions le nombre de personnes actuellement atteints des hépatites B et C. Ces deux maladies sont la cause d’un taux de mortalité et de morbidité important dans le monde entier, avec près d’un million de décès chaque année leur étant directement attribuables ou provenant de leurs séquelles [18].

Au Maroc aucune étude n’a été réalisée au niveau national pour estimer la prévalence de l’hépatite C dans la population générale. La prévalence estimée actuellement est de l’ordre de 1,2%, elle serait plus élevée chez les populations à risque (les usagers de drogues…) [18].

Le dépistage systématique des anticorps anti-VHC sur tous les dons de sang est devenu obligatoire au Maroc à partir de 1995 (décret n° 2-9420 du 16 novembre 1995/santé publique). Après contamination, le passage à la chronicité se produit dans80 % des cas avec le développement d’une hépatite chronique active dont l’évolution peut se faire vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC) [19].

Un vaccin contre l’hépatite C est actuellement en cours de développement : les premiers résultats d’essais de phase 1 se sont révélés prometteurs [19].

1.2 Mode de transmission :

La transmission du VHC est essentiellement parentérale, résulte de la mise en contact direct du sang d’un sujet indemne avec celui d’un sujet infecté. Dans ce cas, les deux principaux modes de transmission sont la transfusion sanguine et la toxicomanie intraveineuse (la plus fréquente). Toute effraction cutanée ou manœuvre invasive constitue un mode potentiel de transmission : nosocomiale, piercing, tatouage, acupuncture, soins dentaires... Dans 20 % des cas, les circonstances de la contamination restent inconnues. Les transmissions maternofoetale et sexuelle existent mais sont rares [19].

1.3 L’histoire naturelle de l’infection :

La contamination est suivie par l’apparition d’une hépatite aiguë après un délai d’incubation de 30 à 100 jours. Dans 80 % des cas le patient ne guérit pas spontanément et l’hépatite devient chronique. L’histoire naturelle de l’hépatite C est caractérisée par le développement d’une réaction inflammatoire chronique, dite hépatite chronique active, consécutive à l’agression virale. Ceci entraîne la production de fibrose par un mécanisme complexe impliquant les cellules étoilées du foie. La fibrose se développe progressivement aboutissant à la cirrhose (F4) puis au carcinome hépatocellulaire [19].

L’histoire naturelle de l’infection par le VHC est schématiquement représentée dans la (figure 3). Elle indique pour un malade donné, le risque minimal et le risque maximal de chaque état, en fonction des données de la littérature [20].

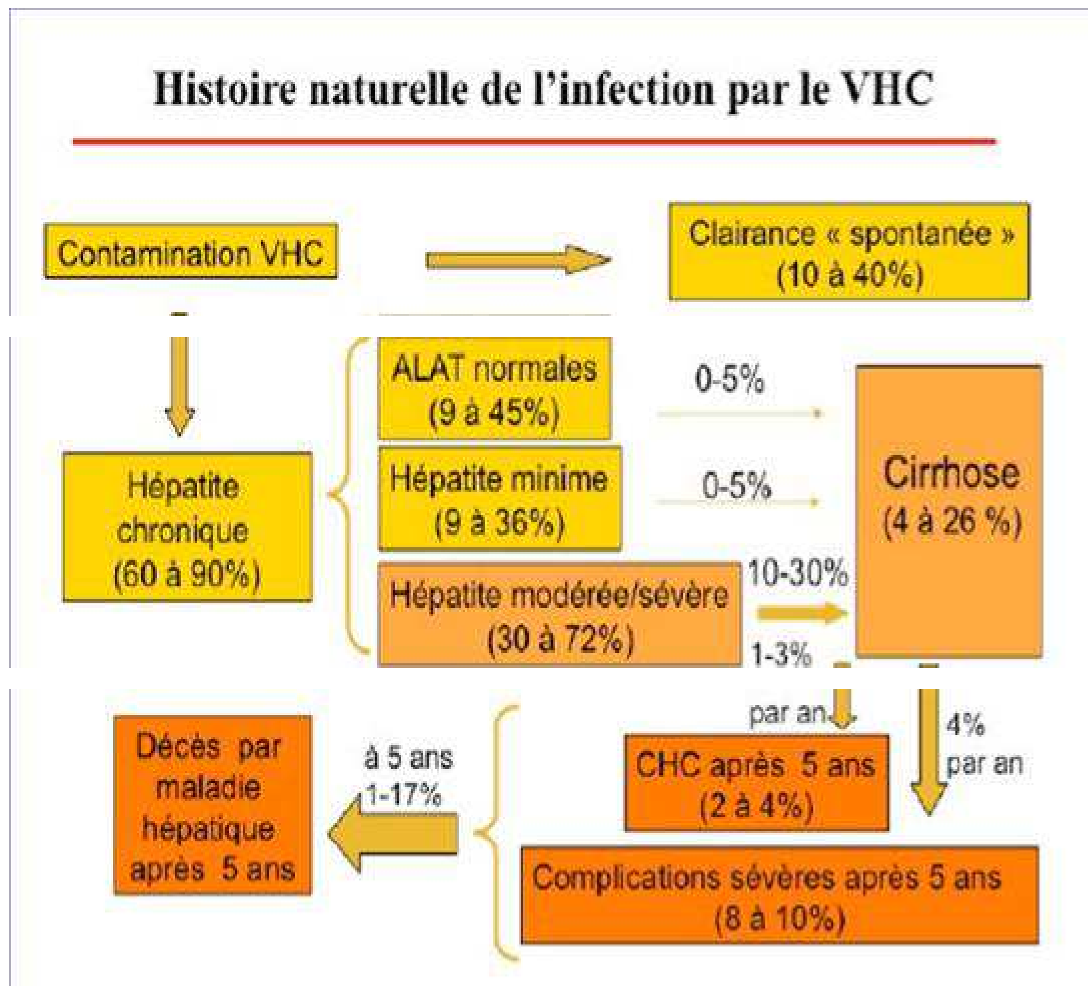


Figure 3 : histoire naturelle de l'infection par le VHC [20].

1.4 Prise en charge thérapeutique :

Dans l'hépatite chronique C la quantification de la fibrose permet d'estimer le risque de progression vers la cirrhose et intervient dans la décision thérapeutique. En effet, l'indication du traitement de l'hépatite C est fondée principalement sur le score de fibrose [21].

L’objectif du traitement est l’éradication du virus C, caractérisée par l’absence de détection de l’ARN du VHC par PCR, après 6 mois d’arrêt du traitement. Les patients infectés par le virus de l’hépatite C sont généralement traités par une combinaison de deux médicaments pendant une durée qui varie selon le génotype (24 semaines pour les génotypes 2 et 3, 48 semaines pour les génotypes 1 et 4) :

− L’interféron alpha pégylé (PEG-IFN alpha 2a ou 2b) : injecté en sous-cutané.

− La ribavirine : sous forme d’un comprimé.

Cependant cette bithérapie provoque de nombreux effets indésirables plusieurs patients sont encore rechuteurs ou non répondeurs. Le développement de deux inhibiteurs de protéase, le bocéprévir ou le télaprévir (efficaces contre les souches de génotype 1), permet, en association avec l’IFN pégylé et la ribavirine, de guérir 70 à 75% des patients, avec une réduction à 24 semaines de la durée de traitement pour la moitié des patients. Le risque « nouveau » de ces trithérapies est le développement de mutation génotypique et l’apparition de nouveaux effets secondaires [19].

2. Hépatite virale B :

La fibrose est une complication fréquente de l'agression chronique du foie par le virus d'hépatite B.il est essentiel de procurer une information complète sur son mode de transmission ainsi que d'avoir une idée sur l'histoire naturelle de l'infection et sur l'arsenal thérapeutique et préventif disponible.

2.1 Introduction :

L'hépatite B représente la principale cause de pathologie hépatique aigue ou chronique dans le monde, comme par exemple les cirrhoses ou le carcinome hépatocellulaire. L'OMS estime à deux milliards le nombre de personnes ayant été exposé à ce virus, soit une personne sur trois, et près de 10 à 30 millions de nouvelles contaminations par an. Le nombre de porteurs chronique est estimé à plus de 350 millions, avec près de 1 million de décès chaque année [21, 22].

La prévalence du VHB est donc de 5,4 % à l'échelle mondiale contre 1 % pour celle du VIH et 3 % pour celle du virus de l'hépatite C [23]. Selon les données de l'OMS, le Maroc était un pays considéré comme ayant une prévalence intermédiaire de l'hépatite B. Actuellement, l'épidémiologie du virus de l'hépatite B (VHB) n'est pas connue avec précision au Maroc.

2.2 Mode de transmission :

Le virus de l'hépatite B est un virus extrêmement contagieux, il est cent fois plus contagieux que le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine), et peut rester stable à 25°C pendant sept jours dans du sang séché. Le HBV est effectivement très résistant ; pour l'inactiver dans le sérum il faut une concentration d'hypochlorite de soude de 5 % (eau de Javel pure) [23,24]. Le HBV se transmet par effraction cutanée ou par contact des muqueuses avec du sang ou d'autres liquides organiques contaminés [25].

Les concentrations les plus élevées du virus se retrouvent dans le sang et les lésions suintantes, alors qu'on relève des concentrations modérées dans le sperme et les sécrétions vaginales et faibles dans la salive. Le HBV ne se transmet pas par l'air, l'eau ou les aliments [26].

Les principales voies d'administration sont :

- ✓ Transmission par voie parentérale
- ✓ Transmission de la personne à la personne
- ✓ Transmission de la mère à l'enfant au cours de la période périnatale.

2.3 L'histoire naturelle de l'infection :

Lorsqu'un sujet entre en contact avec le virus de l'hépatite B, il est soumis à un double risque, celui de survenue d'une hépatite fulminante et celui d'évolution vers la chronicité.

2.3.1 L’hépatite aigue :

Après une incubation variant de 10 semaines à 6 mois l’infection par le VHB entraîne une hépatite aiguë [27]. Les formes asymptomatiques de l’infection à VHB sont les plus fréquentes, le risque du passage à la chronicité dépend de l’âge du patient. La gravité immédiate de l’hépatite B aiguë est liée au risque d'hépatite fulminante qui est de l'ordre de 1% des formes symptomatiques [28].

2.3.2 l’hépatite chronique :

5 à 10% des sujets contaminés deviennent des porteurs chroniques du virus de l’hépatite B. L'infection chronique du VHB est définie par une élévation chronique des transaminases ; une persistance de l'antigène HBs et d'ADN viral détectable dans le sérum avec présence d'antigène HBe [27].

2.3.3 Le virus de l’hépatite B et le cancer du foie :

Le VHB est la deuxième cause mondiale de cancer après le tabac [29]. Le risque de développer un carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 20% chez les patients cirrhotiques soit un effectif de 3 à 5 % par an. Dans ce cas, la seule issue est la transplantation hépatique [23].

Le résumé de l’histoire naturelle de l’infection par le VHB est représenté dans la figure suivante :

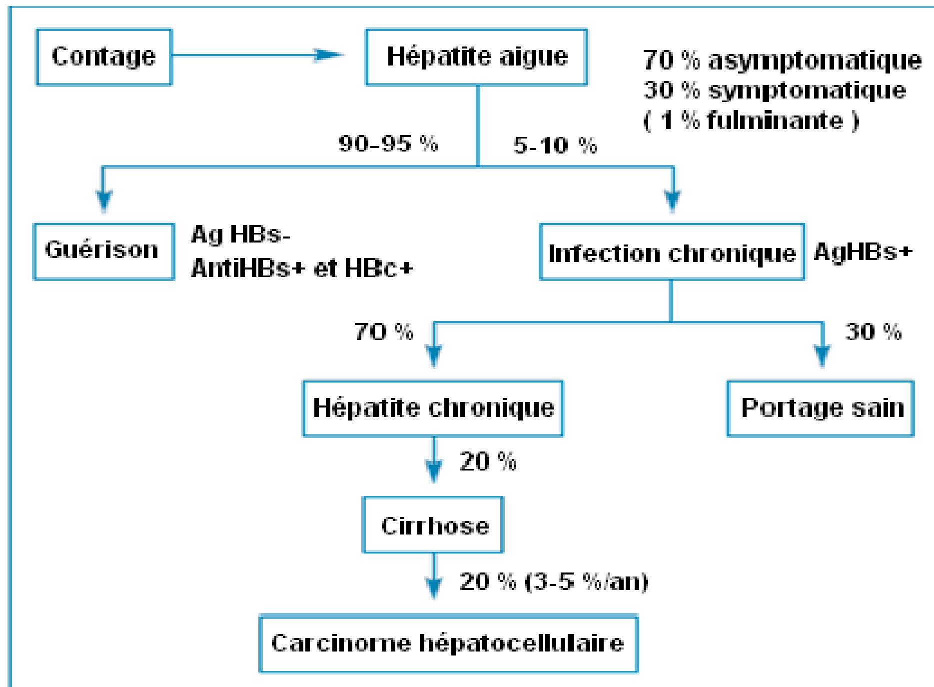


Figure 4: histoire naturelle de l'infection virale B [28].

2.4 Prise en charge thérapeutique :

L'objectif du traitement de l'infection chronique virale B est de réduire le risque d'évolution vers la cirrhose et l'incidence du carcinome hépatocellulaire. La réponse thérapeutique paraît différente en fonction des génotypes du VHB [30]. Le traitement de l'hépatite B chronique peut actuellement reposer sur plusieurs options incluant l'interféron sous forme pégylé et des analogues de nucléosides, inhibiteurs de la polymérase virale, bien tolérés, comme l'adéfovir, l'entécavir, la telbivudine… [31].

Malgré l’évolution récente des thérapeutiques antivirales, le traitement de l’hépatite B chronique est difficile et coûteux, la prévention de l’infection par le VHB par une politique vaccinale systématique reste actuellement la meilleure option pour réduire la morbidité et la mortalité par insuffisance hépatique et cancer du foie, en plus de la vaccination préventive, on parle de la vaccination post-accident et la vaccination post exposition de nouveau-né [22].

III. La progression et régression de la fibrose hépatique :

1. La progression de la fibrose :

La progression de la fibrose hépatique chez un individu est difficile à évaluer avec certitude. Néanmoins, il s’agit d’un processus chronique évolutif. Chez la majorité des patients, la progression vers la cirrhose intervient dans un délai de 15-20 ans. La sévérité de l’inflammation et de l’agression hépatique est habituellement corrélée au taux de progression de la fibrose. Par ailleurs, il existe un effet synergique de cofacteurs d’agression hépatique, cela est surtout démontré dans le cadre d’excès d’alcool ou de NAFLD au cours des hépatites virales C. Au cours des hépatopathies alcooliques, le facteur prédominant dans la progression de la fibrose hépatique est la poursuite de la consommation d’alcool. S’y ajoutent également d’autres facteurs de risque telle une hyperglycémie…

Au cours des hépatites virales C, les facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique sont les suivants :

- Un âge plus élevé au moment de la contamination.
- Une consommation concomitante excessive d’alcool ou une co-infection virale B.
- Le sexe masculin.
- Une augmentation du BMI associée à une stéatose.
- Une co-infection VIH ou une immunosuppression.
- Une surcharge en fer.

Les facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique sont, en revanche, mal définis au cours des hépatites virales B [3].

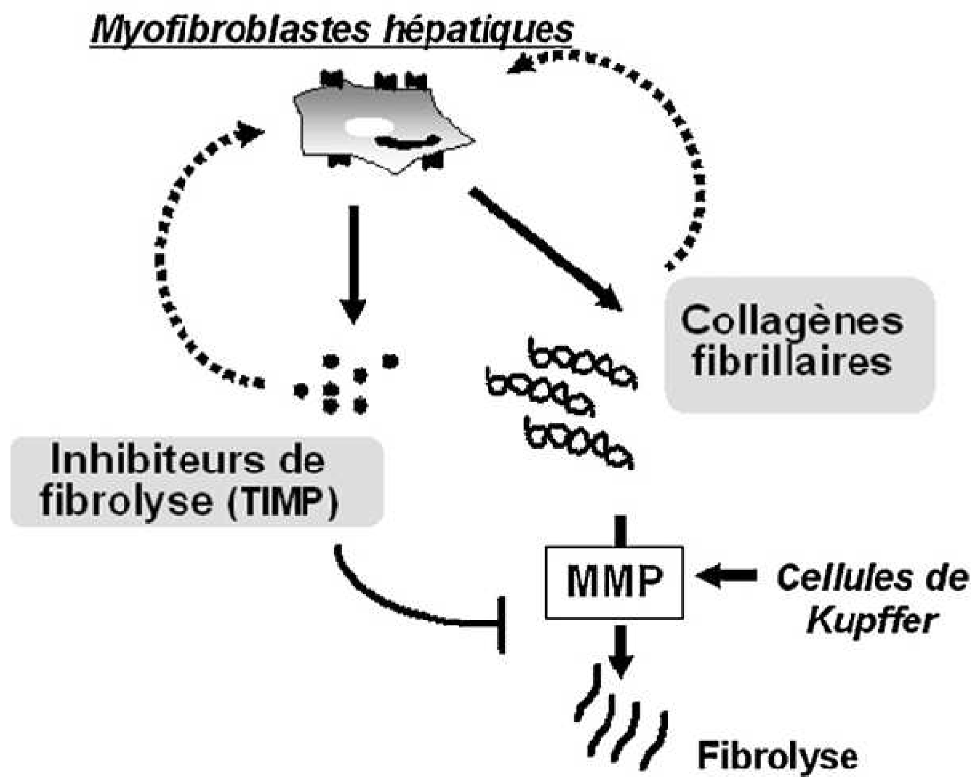
2. La Régression de la fibrose hépatique :

Le développement d’une fibrose est perpétuellement contrebalancé par un mécanisme de dégradation mettant en jeu en particulier la digestion enzymatique des constituants de la MEC. Les modèles expérimentaux démontrent que la régression d’une fibrose est possible et de nombreux travaux ont confirmé la régression possible de la fibrose et de la cirrhose dans les hépatopathies chroniques B et C .Cette régression nécessite une élimination de l’agent agresseur, situation qui peut être réalisée par les traitements antiviraux.

Dans ce mécanisme de régression intervient d’une part un arrêt de l’activation des CEF et leur mort par apoptose et d’autre part, la production d’enzymes impliquées dans la dégradation de la MEC, les métalloprotéinases (MMP). Ces enzymes ont un rôle clé dans la régression de la fibrose car elles sont seules capables de dissoudre la MEC. Les TIMP (Tissue Inhibitors of

Metalloproteases) sont des inhibiteurs spécifiques des MMP également produits par les CEF lors de leur activation [4].

Les mécanismes sous-tendant la régression de la fibrose sont aujourd'hui assez bien caractérisés. Schématiquement, la suppression de l'agression hépatique s'accompagne d'une augmentation de l'activité collagénolytique liée aux métalloprotéinases d'origine macrophagique, qui détermine à son tour une fibrolyse, elle-même à l'origine d'une apoptose des myofibroblastes et d'un effondrement de la concentration Intra-hépatique des TIMP [8] (Figure 5).



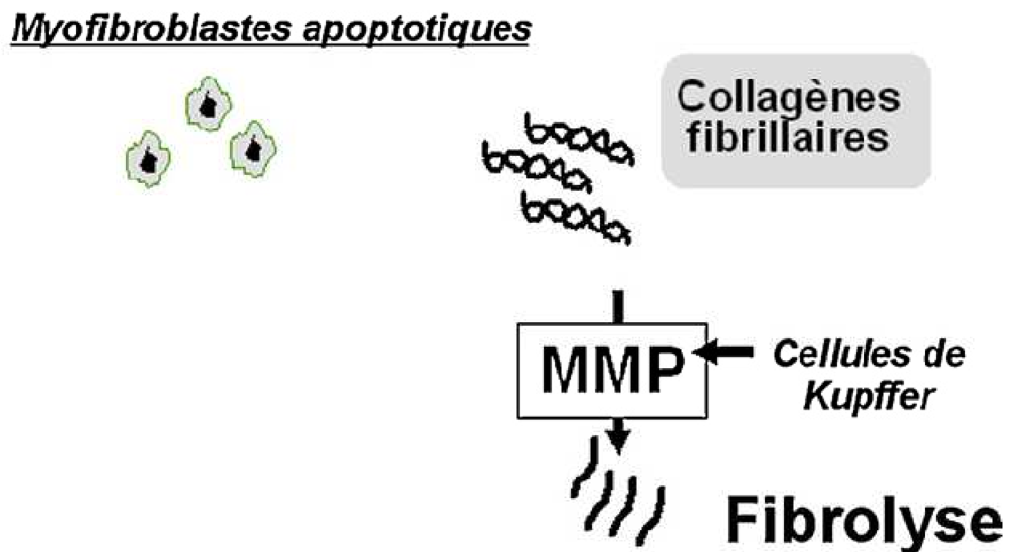


Figure 5 : mécanismes de régression de la fibrose [8].

IV. Les complications de la fibrose : stade cirrhose

1. Définition et physiopathologie :

La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique .Lors du diagnostic de l'infection par le VHC, la prévalence de la cirrhose varie de 14 à 56%. Chez la majorité des patients, la progression vers la cirrhose intervient dans un délai de 15-20 ans. La sévérité de l'inflammation et de l'agression hépatique est habituellement corrélée au taux de progression de la fibrose [3].

Au cours de stade cirrhose, le tissu fibreux occupe environ 20 à 40 % de la surface d'un plan de coupe. La cirrhose se caractérise par des bandes de tissu fibreux reliant les structures mésenchymateuses portales et centrolobulaires et isolant des nodules hépatocytaires. Au cours de la fibrose, la MEC se dépose particulièrement à l'interface entre le courant sanguin et les hépatocytes. Des modifications structurales précoces interviennent dans l'espace de Disse. Ces modifications aboutissent à la « capillarisation » des sinusoïdes, au cours de laquelle la barrière sinusoïdale se densifie limitant les échanges bidirectionnels entre le courant sanguin et les hépatocytes. Une régénération hépatique peut s'associer ou plus souvent survenir au décours de l'installation d'une fibrose annulaire [4].



Figure 6 : image d’un foie cirrhotique

2. Décompensation de la cirrhose :

Le risque de la cirrhose virale est la décompensation c’est-a-dire l’apparition des signes cliniques essentiellement : l’hypertension portale (HTP) avec hémorragie par rupture de varices oesogastriques, infections du liquide d’ascite, syndrome hépatorénal, et finalement carcinome hépatocellulaire.

2.1 L’hypertension portale et varices oesogastriques :

L’HTP est l’une des principales complications de la cirrhose. Elle est définie par une augmentation de la pression dans le système porte. Elle est estimée indirectement par un gradient de pression portocave ou hépatique (GPH) supérieur à 5mmHg. Au cours de la cirrhose, l’HTP résulte de la combinaison

d’une augmentation des résistances intrahépatiques et du débit sanguin portal [3].

L’augmentation du GPH conduit à la formation de veines collatérales portosystémiques qui se fait habituellement dans quatre territoires vasculaires à travers :

- L’estomac et l’œsophage vers la veine azygos, et la veine cave inférieure.
- Le rectum par la veine mésentérique inférieure.
- L’ombilic par la reperméabilisation de la veine ombilicale.
- L’estomac, puis la rate vers la veine cave inférieure.

Les varices œsophagiennes sont présentes chez environ 55 % des patients au moment du diagnostic initial de cirrhose. Une augmentation du GPH au-delà de 10mmHg est nécessaire au développement des VO [33].

La mortalité des hémorragies variqueuses est d’environ 15 % à six semaines, malgré les avancées thérapeutiques, et 5 à 8 % des patients décèdent dans un délai de 48 heures par hémorragie non contrôlée [3].

La prévalence des varices gastriques (VG) est généralement estimée à 10 à 20 % des malades avec HTP intra-hépatique. Le degré d’HTP responsable d’une rupture de VG serait moindre que celui observé lors d’une rupture de VO [34].

2.2 L’ascite et syndrome hépatorénale :

L’ascite est une des complications fréquentes qui révèle souvent la cirrhose. Deux conditions sont nécessaires à son installation : l’HTP et

l’insuffisance hépatocellulaire. À un stade avancé de la cirrhose, la vasodilatation splanchnique due à l’HTP est prononcée et mène à un dysfonctionnement de la circulation sanguine systémique et splanchnique [3]

Par ailleurs, l’association de l’HTP et de la vasodilatation artérielle splanchnique altère la microcirculation splanchnique et la perméabilité intestinale, facilitant ainsi la fuite de liquide dans la cavité intra-abdominale [35].

Au fur et à mesure que la maladie progresse, la capacité rénale à excréter le sodium et l’eau libre est altérée avec une rétention sodée, alors l’ascite se manifeste quand l’excrétion rénale de sodium est inférieure à l’apport de sodium [35].

2.3 Le carcinome hépatocellulaire :

Le CHC se développe dans 90% sur une cirrhose. C’est un cancer dont l’incidence augmente et devrait augmenter dans les deux prochaines décennies, en raison de l’augmentation des cas d’infection par le virus de l’hépatite C ; B et de celle des cas de cirrhose, L’incidence actuelle du CHC sur cirrhose est d’environ 3 à 5 % par an [36]. Les facteurs de risque les plus significatifs associés à la survenue du CHC sont : le sexe masculin, l’âge élevé du malade principalement supérieur à 60 ans et la co-infection virale B et C [20].

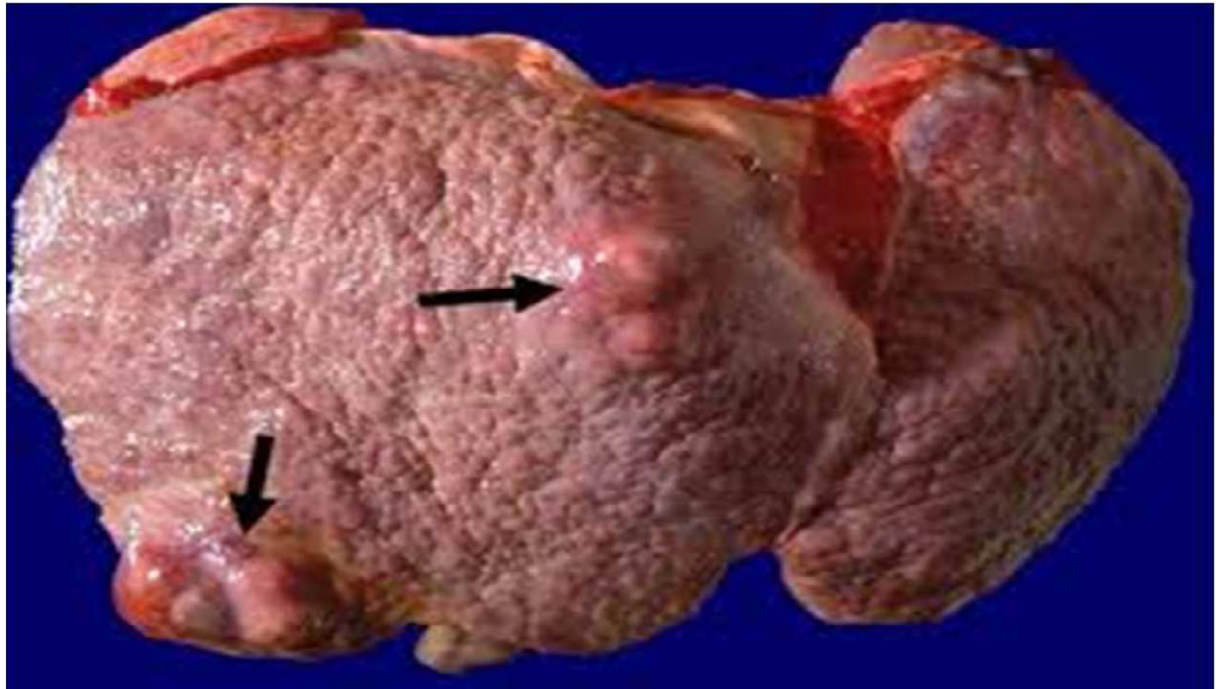


Figure 7 : image du foie atteint d’un carcinome hépatocellulaire

DEUXIÈME PARTIE :

EVALUATION DE LA FIBROSE HÉPATIQUE

Le président de l'association « SOS Hépatites », a indiqué que les hépatites B et C touchent respectivement 1 % à 3 % de la population marocaine et que 90 % des porteurs de ces virus ne sont pas diagnostiqués et ignorent donc totalement leur statut. Il a également précisé que les hépatites B et C sont des maladies silencieuses qui ne produisent que peu de symptômes et peuvent parfois évoluer sur plusieurs dizaines d'années. En l'absence de dépistage, les patients n'ont aucun moyen de connaître leur statut et évoluent lentement vers la cirrhose ou le cancer du foie [37].

D'où l'intérêt de faire une évaluation à temps, avant que la situation ne s'aggrave. L'examen histopathologique du foie reste l'examen de référence pour estimer l'importance de la fibrose au cours des maladies chroniques du foie.

IV. Evaluation invasive de la fibrose : la ponction biopsie hépatique (PBH)

1. Voies de ponction biopsie hépatique :

1.1 Ponction biopsie hépatique transpariétale :

- **Principe** :

La PBH consiste en un prélèvement d'une carotte de foie qui doit de préférence comporter des fragments d'au moins 25 mm, contenant au minimum six à huit espaces portes.

Dans la PBH transpariétale le malade est placé en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche, le bras droit en allongement maximal (figure 8), les limites du foie sont déterminées par la percussion et la palpation. Après désinfection de la peau, cet espace est infiltré par un anesthésique local,

l’aiguille à biopsie est introduite dans l’espace intercostal, puis le patient bloque sa respiration au cours du temps expiratoire. Il est recommandé d’immerger immédiatement le fragment biopsique dans un fixateur, le formol 10% tamponné [38].



Figure 8 : ponction biopsie hépatique transpariétale [38].

1.2 Ponction biopsie hépatique transveineuse :

- **Principe** :

La ponction biopsie hépatique par voie transveineuse est une méthode qui permet de prélever un échantillon de foie sans traverser la capsule. Elle s'effectue dans une salle de cathétérisme vasculaire à l'aide d'une aiguille à travers la paroi d'une veine hépatique cathétérisée. Cette méthode peut donc être utilisée chez les malades avec des troubles de l'hémostase notamment les hémodialysés chroniques. L'efficacité de cette biopsie est supérieure à 95 % avec une personne expérimentée, toutefois, les prélèvements peuvent être petits et fragmentés lors d'une fibrose extensive. La biopsie hépatique transjugulaire (transveineuse) est une technique efficace, bien tolérée, mais elle nécessite un degré d'expertise supérieur à celui de la PBH par voie transpariétale [39].

2. Les principales indications de ponction biopsie hépatique :

La PBH a longtemps été l'examen de référence pour évaluer les lésions nécro-inflammatoires et la fibrose au cours de l'hépatite C et B. Elle est indispensable dans le cas de l'hépatite chronique C, en particulier pour apprécier l'existence de lésions liées à des comorbidités. Les indications de la PBH sont évolutives et figurent dans le tableau (I).

Tableau I : Utilité de la ponction biopsie hépatique en pratique clinique [40].

Causes de la maladie du foie	**Diagnostic**	**Évaluation de la fibrose**	**Pronostic**	**Prise en charge**
Hépatite B	-	+++	++	+++
Hépatite C	-	+++ (marqueurs non invasifs de fibrose)	++	++++
Hémochromatose	+/-	+++	++	+
Maladie de Wilson	++	+++	+	-
Déficit en - antitrypsine	+	++	Dépend de l'atteinte pulmonaire	+
Hépatite auto-immune en particulier séronégative	+++	+++	+	++++
Cirrhose biliaire primitive/syndrome de chevauchement	++	+++	+++	++

sclérosante primitive				
Maladie alcoolique du foie	+/-	++	++	+
Hépatite alcoolique aiguë sévère	+++	NA	NA	+
Stéatose/stéatopathies non alcoolique	+++	+++	+	+
Lésions infiltratives du foie	++++	NA	NA	+
Lésion focalisée	++	NA	NA	+
Carcinome hépatocellulaire	++	NA	NA	+
Atteinte médicamenteuse	++	NA	NA	+
Suivi post-transplantation hépatique	++++	+++	+	+

NA **:** Non adapté

Le développement des méthodes sériques d'évaluation non invasive de la fibrose: (Fibrotest®, Fibromètre®, et Fibroscan® …) a permis une réduction très importante des indications de la PBH dans le cadre de l'hépatite C, mais reste indispensables dans d’autres hépatopathies chroniques [40].

3. Bilan prébiopsie et contre indication :

Selon les recommandations de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) et de la Société Nationale Française de Gastro-entérologie (SNFGE), le bilan pré-biopsique doit contenir un bilan de coagulation, une première détermination du groupe sanguin et du rhésus ainsi qu'une échographie hépatobiliaire récente. Il est recommandé d'interrompre quand cela est possible, la prise d'acide acétylsalicylique et tous autres antiagrégants plaquettaires non salicylés au moins dix jours avant tout geste invasif, ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens avant réalisation d'une PBH transpariétale en raison de leur activité antiplaquettaire.

La biopsie hépatique par voie transpariétale est contre-indiquée en raison de :

- Causes générales : un taux de prothrombine inférieur à 50%, un taux de plaquettes inférieur à 60 000/mm3, un temps de céphaline activée supérieur à 1,5 fois le témoin, un temps de saignement allongé.
- Causes locales mises en évidence par l'échographie : une cholestase avec dilatations des voies biliaires intra-hépatiques, un kyste hydatique, un angiome intra-hépatiques, une ascite importante. Cette liste de contre-indications n'est pas exhaustive [38].

4. Risques et limites de la biopsie :

La PBH est un geste invasif qui est grevé de douleurs dans 30% des cas, la fréquence des complications augmentent avec le nombre des passages et elle diminue avec l'expérience de l'opérateur et le repérage échographique, ainsi les risques rencontrés peuvent être majeurs ou mineurs :

4.1 Complications majeures :

Des hémorragies ou une perforation des voies biliaires dans 3 cas sur 1 000, et d'un risque de décès dissuasif dans 3 cas sur 10000, lié presque exclusivement aux complications hémorragiques. Le guidage échographique permet en outre d'améliorer la qualité du prélèvement, de diminuer ces complications mais sans autant les annuler [38]

4.2 Complications mineures :

La douleur après la PBH est fréquente et survient chez environ 20 à 30% des malades, un malaise vagal survient dans 0,4% à 2% des cas après PBH [42].
En ce qui concerne les limites de la PBH on peut trouver ceux-ci :

4.2.1 Erreur d’échantillonnage :

La biopsie de foie n’analyse qu’un petit échantillon de tissu hépatique représentant 1/50 000ème du volume total du foie, soit environ 0,002%. Même si l’hépatite chronique (que l’étiologie soit toxique, virale ou métabolique) est un processus diffus, l’extension de la fibrose est hétérogène. Il existe effectivement des discordances selon la partie du foie prélevée (lobe gauche ou droit...), c’est un examen local qui ne donne qu’une vision partielle de l’état du foie.

4.2.2 Variabilité entre anatomo-pathologistes :

Il existe une variabilité significative intra-observateur (répétabilité) ainsi que inter observateur (reproductibilité) dans l’évaluation histologique d’une biopsie. Pour le score METAVIR, les discordances d’un stade sont notées dans 20% des cas pour les stades de fibrose.

4.2.3 Cout important :

C’est un examen coûteux dont le coût varie selon la pratique.
Les limites importantes de la PBH ont conduit de nombreuses équipes à étudier largement et développer des marqueurs non invasifs de fibrose.

5. Classification : Système de scores « Score de METAVIR »

L'examen histopathologique est soumis en pratique à plusieurs systèmes de scores semiquantitatifs, standardisés et reproductibles qui expriment chaque lésion élémentaire en valeur numérique correspondante. Plusieurs scores existent : le score de Knodell (1981), les scores modifiés de Scheuer (1991), le score d'Ishak (1994) et le score METAVIR (1996) qui est le plus utilisé [38].

Le score Metavir est utilisé aussi bien dans le cas de l'hépatite C que B, et même dans le cas de la maladie alcoolique du foie ou des hépatopathies dysmétaboliques [38].

Dans le but d'obtenir une classification plus simple et surtout validée et reproductible, le groupe METAVIR a élaboré une grille aboutissant au classement histopathologique de toute hépatite chronique selon deux items tableau (II) :

-L'activité nécroticoinflammatoire (cotée de "A0" à "A3")

- Le retentissement fibreux (coté de "F0" à "F4") [38].

Tableau II : score de METAVIR [38].

Évaluation de la fibrose	Évaluation de l’activité nécroticoinflammatoire
F0 : Absence de fibrose	A0 : Hépatite chronique sans activité Histologique
F1 : Fibrose portale et périportale sans septa fibreux	A1 : Hépatite chronique avec activité histologique légère
F2 : Fibrose portale et périportale avec de rares septa Fibreux	A2 : Hépatite chronique avec activité histologique modérée
F3 : Fibrose portale et périportale avec de nombreux septa fibreux	A3 : Hépatite chronique avec activité histologique sévère
F4 : Cirrhose	

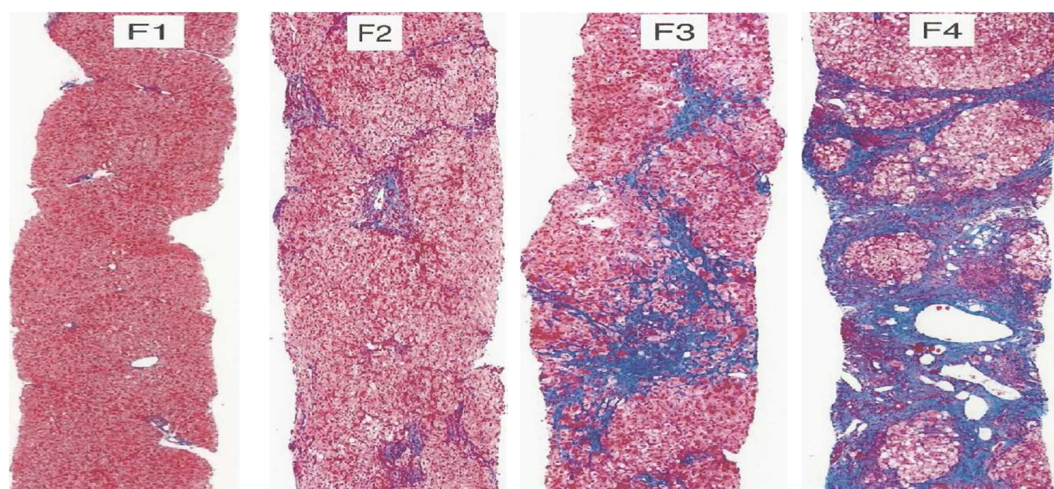


Figure 9 : aspect histologique des stades de score METAVIR

L’échelle METAVIR est très utilisée compte tenu de sa simplicité, de sa bonne linéarité pour l’évaluation de la fibrose. Mais elle a plusieurs limites :

- La valeur maximum du score est atteinte dès qu’il existe une cirrhose, alors qu’à ce stade la quantité de la fibrose peut encore varier de façon importante d’un malade à un autre ou au cours du temps.
- Le score ne tient compte que de la fibrose portale et pas de la fibrose centrolobulaire [41].

- les lésions hépatiques induites par le VHC ne se limitent pas à la fibrose et à l’activité nécroticoinflammatoire. Plus d’un tiers des patients infectés ont également une stéatose ce qui influe vraisemblablement sur l’évolution de la maladie hépatique [41].

Ainsi, si la PBH a un intérêt pour dépister et quantifier la fibrose, elle est surtout intéressante pour étudier les co-morbidités ou les pathologies associées .Toutes ces données justifient la quête de nouveaux marqueurs non invasifs de fibrose pour assurer une meilleure prise en charge des patients [42].

V. Evaluation non invasive de la fibrose hépatique :

Les alternatives de la méthode invasive (PBH) d'évaluation de la fibrose consistent en :

- Les techniques d'imagerie :

Consistent en techniques d'échographie abdominale couplée à l'étude doppler et l'IRM de diffusion. Ces deux techniques n'ont aucun intérêt pour le diagnostic de fibrose débutante et leurs performance de diagnostic (PD) est inférieure à celle des marqueurs sanguins. Il y a aussi la technique d'élastographie ultrasonore impulsionnelle (FIBROSCAN®) avec une excellente PD [42].

- Les marqueurs sanguins ou urinaires :

Ce sont des produits de synthèse issus de la dégradation du collagène et des composants de la matrice extracellulaire pouvant indiquer le degré de fibrose hépatique.

On distingue les marqueurs sériques impliqués dans le dépôt ou le remodelage de la matrice extracellulaire, nommés marqueurs directs, et ceux qui ne sont pas directement associés à la fibrogenèse appelés marqueurs indirects. Le marqueur sérique idéal pour détecter une fibrose hépatique devrait être hépatospécifique ; capable de détecter une fibrose débutante ; applicable dans toutes maladies du foie ; facile à doser ; reproductible, et non influencé par des maladies extra hépatiques. Malheureusement, aucun des tests actuels ne remplit toutes ces conditions [43].

1. Les marqueurs biochimiques de la fibrose hépatiques :

Plusieurs marqueurs biologiques directs et indirects ont été développés ces dernières années et sont largement utilisés en pratique clinique. Ils ont pour but de différencier les patients porteurs de fibrose significative (F2, F3, F4) de ceux porteurs de fibrose minime (F1) ou absente (F0).

1.1 Les marqueurs indirects de fibrose hépatique :

Ces tests ne reflètent pas la fibrogenèse mais plutôt les conséquences d’une fibrose souvent significative, comme le taux de prothrombine (TP), l’albuminémie, le taux de plaquettes et les transaminases (ALAT). Ces paramètres, anormaux à un stade avancé d’hépatopathie, sont utiles pour faire le diagnostic de fibrose extensive ou de cirrhose [44].

Ainsi, certaines études suggèrent qu’un TP abaissé à 85% et un taux de plaquettes à 94 G/l pourraient être de bons prédicteurs d’une fibrose avancée [44 ; 45].

Le nombre des plaquettes, marqueur d’hypertension portale, présente une valeur prédictive pour le diagnostic de cirrhose. En outre le développement de la fibrose est lent chez les malades qui présentent une activité ALAT normale de manière persistante, par rapport aux malades qu’ont une activité ALAT augmentée [21].

1.2 Les marqueurs directs de fibrose hépatique :

Principalement représentés par l'acide hyaluronique, le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PNP III), la laminine, le collagène IV et les métalloprotéases. Ils sont directement en lien avec la synthèse ou la dégradation de la matrice extracellulaire. Les valeurs sériques de ces tests augmentent avec l'importance de la fibrose, mais certaines situations cliniques (grossesse, etc.) peuvent affecter leur taux [45 ; 46].

La sensibilité et la spécificité de ces marqueurs directs de fibrose restent à l'heure actuelle insuffisante pour préciser un stade de fibrose hépatique. Leur interprétation doit être prudente et prendre en compte les éventuels facteurs pouvant influencer leurs valeurs [43].

1.2.1 L'Acide hyaluronique :

Plusieurs études ont montré une bonne corrélation entre la concentration sérique d'acide hyaluronique et les scores histologiques de fibrose au cours des hépatopathies chroniques quelle que soit l'étiologie [42]. L'acide hyaluronique a un intérêt clinique, car un dosage à moins de 60 mg/l rend très peu probable une fibrose extensive ou une cirrhose, selon une étude portant sur 486 patients porteurs chroniques du VHC. Il est accessible en pratique par une méthode radio-immunologique [45 ; 46].

1.2.2 La laminine et le collagène de type IV :

La laminine et le collagène de type IV ou son fragment 7S font partie des composants des membranes basales et s'accumulent précocement dans l'espace péri-sinusoïdal notamment dans la maladie alcoolique du foie. Leurs taux sériques sont élevés chez les malades cirrhotiques et il existe une corrélation entre ces marqueurs et les scores histopathologiques de fibrose.

1.2.3 Le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PNP III) :

Le PNP III est un bon marqueur de fibrose. Il est libéré en quantité équimolaire au collagène III. Sa concentration semble corrélée à la fibrogenèse hépatique quelle que soit l'étiologie (alcoolique, virale ou auto-immune). Le PNP III est surtout élevé en cas de lésions hépatiques actives notamment lors des lésions nécrotico-inflammatoires des hépatites virales ou alcooliques [42].

1.2.4 Les métalloprotéases matricielles :

Les métalloprotéases matricielles (MMP) et leurs inhibiteurs tissulaires spécifiques (TIMPs) sont des protéines qui interviennent dans le remodelage de la matrice. Les études sur les performances diagnostiques de ces marqueurs sont variables [48]. Seul le TIMP-1 a une valeur diagnostique pour dépister la fibrose débutante. Le MMP-1 semble lui, inversement corrélé à l'activité inflammatoire et peut avoir un intérêt soit seul soit en association avec le TIMP-1 ou le PNPIII [49,50].

2. Caractéristiques générales des tests sanguins de la fibrose hépatique :

2.1 Mise au point des tests sanguins de la fibrose hépatique :

2.1.1 Construction d’un test sanguin :

La majorité des tests ont été construits dans des populations de malades avec hépatite chronique virale C. Leur performance est établie pour le diagnostic de fibrose à partir d’un seuil, généralement celui de la fibrose cliniquement significative (FCS). Il s’agit alors de tests qualitatifs, c’est-à-dire à deux classes, dont la performance diagnostique est de l’ordre de 80% par rapport à la PBH. Ces tests sanguins qualitatifs peuvent être également exprimés de façon quantitative. En pratique notamment pour les malades avec hépatite virale, le raisonnement clinique est basé sur la classification « METAVIR ». Ainsi il serait possible d’obtenir un test à 5 classes calqué sur les seuils des stades Métavir, mais au détriment de la performance diagnostique globale. En fait chaque valeur de test peut correspondre à différents stades « METAVIR », avec des probabilités différentes [1].

2.1.2 Validation d’un test sanguin :

Afin de déterminer la performance diagnostique d’un test, il est nécessaire de comparer ses résultats à ceux d’une référence. Pour l’évaluation de la fibrose hépatique, la référence est l’examen histopathologique d’une biopsie hépatique. Après avoir été mis au point dans une population princeps, la plupart des tests de fibrose font l’objet d’une validation interne de performance, c’est-à-dire une validation du test dans une population différente de la population princeps, dans le même centre.

Afin de valider son applicabilité clinique, il est indispensable d’effectuer une validation externe des tests, prospective, dans une population indépendante provenant d’un autre centre (Fibrotest, Fibromètre...) [51, 52].

2.2 Performance de diagnostic :

La plupart des études utilisent l’aire sous courbe AUROC (Reciever Operating Characteristic) pour exprimer la performance diagnostique d’un test. En pratique, il est pourtant utile de connaître la performance d’un test en fonction du stade METAVIR et sa robustesse. Ainsi, il faut veiller à la performance du test pour le stade de cirrhose qui est le seul qui engage immédiatement le pronostic vital du malade [51].

2.3 Les limites d’utilisation pratique des tests sanguins non invasifs de la fibrose hépatique :

2.3.1 Robustesse et fiabilité :

La robustesse précise si le test est reproductible en fonction de conditions différentes : population différente en particulier plus proche de la pratique clinique que la population initiale et laboratoires biologiques différents**.**

La fiabilité dépend de circonstances pouvant influencer des variables des tests. Pour qu’un test puisse être interprété à bon escient, il est nécessaire que sa fiabilité et sa robustesse soient éprouvées [1].

2.3.2 Variabilité pré-analytique et analytique :

2.3.2.1 Variabilité pré-analytique :

Selon le Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA), tout prélèvement sanguin doit être réalisé à jeun [53].

Les conditions de stockage du prélèvement peuvent également influencer le résultat du test. Alors qu’une conservation du sérum à - 80 °C pendant un an n’induit pas de modification significative des 6 marqueurs inclus dans le Fibrotest-Actitest, celle à - 20 °C pendant un an induit une augmentation du taux d’α2-macroglobuline, ainsi qu’une diminution de la bilirubinémie et de l’ALAT [54].

2.3.2.2 Variabilité analytique :

Le résultat du dosage des marqueurs peut varier selon l'automate utilisé et selon la technique de dosage [54].

2.3.3 Difficulté d'interprétation pratique des tests :

La difficulté d'interprétation pratique est de connaître pour chaque test les facteurs spécifiques pouvant gêner l'interprétation de leur résultat [57].

Afin de faciliter l'interprétation du résultat d'un score et sa comparaison à d'autres méthodes diagnostiques, plusieurs conseils simples d'utilisation peuvent être donnés **:**

- Utiliser le score pour un malade appartenant à une population pour laquelle le test est jugé suffisamment validé.
- Utiliser un test en cas de maladie de cause évolutive.
- Prendre en compte la variabilité des résultats des tests incluant celle des laboratoires.
- Incidence augmentée de résultats erronés par faux-négatif ou faux-positif en cas d'incohérence des valeurs.
- Les résultats numériques des tests sanguins ne sont pas bien corrélés entre eux, d'où l'intérêt d'une échelle d'interprétation comme le stade METAVIR.

De manière générale, il est nécessaire d'interpréter le résultat d'un test sanguin de fibrose toujours avec esprit critique, tenant compte de l'ensemble des données cliniques et complémentaires.

2.3.4 Nature des discordances :

La multiplication des moyens d'évaluation de la fibrose hépatique et les propres limites de chaque méthode diagnostique ont naturellement induit à des difficultés d'interprétation, en raison de l'incidence des discordances entre les résultats des différentes méthodes.

Les résultats des tests sanguins (Fibrotest® ou Fibromètre®) sont discordants avec ceux de la PBH dans 20 % des cas [52; 58 ; 59 ; 60].

3. Le score Fibrotest-Actitest® :

Depuis 2002, le Fibrotest® est reconnu comme un marqueur non invasif de fibrose hépatique, recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans la prise en charge de l'hépatite chronique C non traitée et sans co-morbidité [61].

Le Fibrotest-Actitest® a été développé à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris par le Professeur Thierry Poynard, initialement dans l'hépatite chronique C pour s'étendre par la suite aux autres hépatopathies chroniques (hépatite chronique B, maladie alcoolique du foie et stéatose non alcoolique).

Le résultat du Fibrotest correspond à un index de fibrose qui combine le dosage sanguin de 5 marqueurs indirects de fibrose, avec un ajustement selon l'âge et le sexe du patient [61]

L'Actitest® associe les 5 marqueurs du Fibrotest au taux d'ALAT pondérés par l'âge et le sexe du patient. Il est utilisé pour estimer l'activité nécrotico-inflammatoire [61]. Le laboratoire saisit les résultats sur le site de laboratoire Biopredictive (auquel a été confié le brevet d'exploitation), et obtient immédiatement l'index du Fibrotest-Actitest® correspondant. Ces scores

peuvent varier entre 0,00 et 1,00 avec une prédiction des stades et des grades en METAVIR [62].

Le résultat d'une méta-analyse de 2007 [63] a montré que les valeurs diagnostiques (AUROC) du Fibrotest pour distinguer la fibrose avancée (F2 F3 F4) de la fibrose minime/absente (F0 F1) sont similaires dans les 4 maladies du foie les plus fréquentes : Hépatite virale C, Hépatite virale B, Maladie alcoolique du foie et Stéatose hépatique non alcoolique. La moyenne des valeurs diagnostiques (AUROC) était de 0.84 (IC 95%, 0.83–0.86) [64], sans différence entre les différentes causes de fibrose hépatique [63].

D'autre part une étude de synthèse dans l'hépatite virale C a montré que la valeur diagnostique du Fibrotest-Actitest pour discriminer deux stades adjacents n'était pas différente pour les stades intermédiaires (F1 vs F2) par rapport aux stades élevés (F3 vs F4) [64].

3.1 . Les marqueurs utilisés dans le Fibrotest-Actitest® :

3.1.1 les marqueurs du Fibrotest® :

3.1.1.1 L'haptoglobine :

C'est une protéine synthétisée par le foie et dont la concentration sérique diminue en cas de fibrose. Sa sécrétion est limitée par une cytokine, l'hépatocyte Growth Factor (HGF), qui est activée lors de la fibrose [65].

3.1.1.2 L'apolipoprotéine A1 :

L'apolipoprotéine A1 (ApoA1) est synthétisée par les hépatocytes. En cas de fibrose hépatique, il existe d'une part une diminution de la transcription de l'ApoA1, d'autre part un ralentissement de sa libération par les composants de la matrice extracellulaire déposés en excès, en particulier la fibronectine. Ceci expliquerait la diminution de la concentration sérique d'ApoA1 [66].

3.1.1.3 La bilirubine totale :

La bilirubine est un pigment protéique issu de la dégradation de l'hémoglobine. Elle est normalement épurée du sang par le foie qui l'élimine dans la bile. En cas de fibrose, la concentration plasmatique de la bilirubine conjuguée augmente [67].

3.1.1.4 L'alpha 2 macroglobuline :

Protéine de l'inflammation synthétisée par le foie, son taux s'accroit en cas de fibrose. En effet l'alpha-2 macroglobuline est produite par les cellules étoilées du foie pendant la fibrose [67].

3.1.1.5 La γ glutamyltranspeptidase : (γGT)

La γGT est une enzyme synthétisée par les hépatocytes. Sa concentration augmente en cas de fibrose mais les mécanismes de cette augmentation sont inconnus [67].

3.1.2 Les marqueurs de l’Actitest® :

L’Actitest® associe les mêmes paramètres de Fibrotest® plus l’ALAT, ajustés selon l’âge et le sexe du patient.

3.2 Etude princeps :

L’étude de Imbert-Bismut publiée dans le Lancet en 2001 avait l’originalité d’évaluer la performance diagnostique pour le diagnostic de fibrose cliniquement significative de marqueurs, pour la plupart indirects. Cette étude incluait deux populations d’hépatites chroniques C: 205 patients pour la première partie exploratoire et 134 patients pour la deuxième phase de validation. Les 12 marqueurs sanguins suivants ont été évalués: ASAT, ALAT, alpha 2 macroglobuline, gammaglobulines, GGT, bilirubine, apoA1, albumine, alpha 1-globulines, alpha 2-globulines, beta-globulines, haptoglobine. La fréquence de fibrose cliniquement significative était de 40 %. La valeur diagnostique a été évaluée par plusieurs méthodes statistiques mais principalement par l’aire sous la courbe (AUROC). A partir des résultats d’analyse univariée, les auteurs ont calculé les valeurs de trois scores incluant de cinq à dix marqueurs les plus informatifs [68].

Il n’y avait pas de différence significative entre les AUROC de ces trois scores. Les auteurs ont trouvé que le score à six marqueurs avait une valeur prédictive négative > 90 % pour la fibrose cliniquement significative chez 35 % des patients et une valeur prédictive positive > 90 % chez 15 %, ces indices informationnels étant calculés pour une prévalence observée de fibrose cliniquement significative de 45 %.

Les auteurs soulignaient que le nombre de PBH pourrait être réduit de 46 % dans la deuxième population (de validation) de leur étude par ce type de score biologique. D'après cette étude, le diagnostic de référence reste l'examen anatomopathologique, malgré ses limites [69].

3.3Validation interne et externe :

3.3.1 Validation interne :

Le Fibrotest® a fait l'objet d'une validation interne chez 534 patients [70] puis chez 1 570 malades avec hépatite chronique C comparés à 300 témoins [71]. Ce test était également validé après traitement antiviral [72]. Les données cliniques liées au degré de la fibrose (consommation d'alcool, durée de l'infection…) n'augmentent pas la performance diagnostique du Fibrotest® [73]. De même, l'addition du taux de prothrombine (TP) ou des plaquettes au Fibrotest n'augmenterait pas sa performance diagnostique [74].

L'AUROC des 5 marqueurs biologiques était de 0,856. Pour une échelle de 0 à 1, l'index à cinq marqueurs avait une valeur prédictive positive de 86 % pour un score > 0,60 et une valeur prédictive négative de 93 % pour un score ≤ 0,20. Ces seuils pourraient réduire la nécessité pour une PBH de 55 % tout en ayant une précision de 89 % (on retrouve ici un taux d'erreur accepté de 11 %) [75].

3.3.2 Validation externe :

La variabilité interlaboratoire du Fibrotest était jugée acceptable [76]. Dans une population de 262 patients avec hépatite C, l'AUROC du Fibrotest® pour la fibrose cliniquement significative était de 0,80. La valeur prédictive négative d'un Fibrotest < 0,1 était de 85 % et la valeur prédictive positive d'un Fibrotest > 0,6 était de 78 %. Bien que 33 des 125 patients avaient un score de Fibrotest < 0,1 et étaient censés être indemnes de fibrose, six (18 %) avaient une fibrose cliniquement significative. De même, parmi les 24 patients avec des scores > 0,6, qui étaient censés avoir une fibrose cliniquement significative, cinq (21 %) avaient une fibrose modérée . Parmi les 125 patients de la cohorte, la PBH aurait pu être évitée chez 57 (46 %), mais des résultats discordants étaient notés chez 11 d'entre eux (19 %). Les auteurs concluaient que le Fibrotest avait une qualité de prédiction insuffisante [77].

3.4 Interprétation des résultats du Fibrotest/Actitest® :

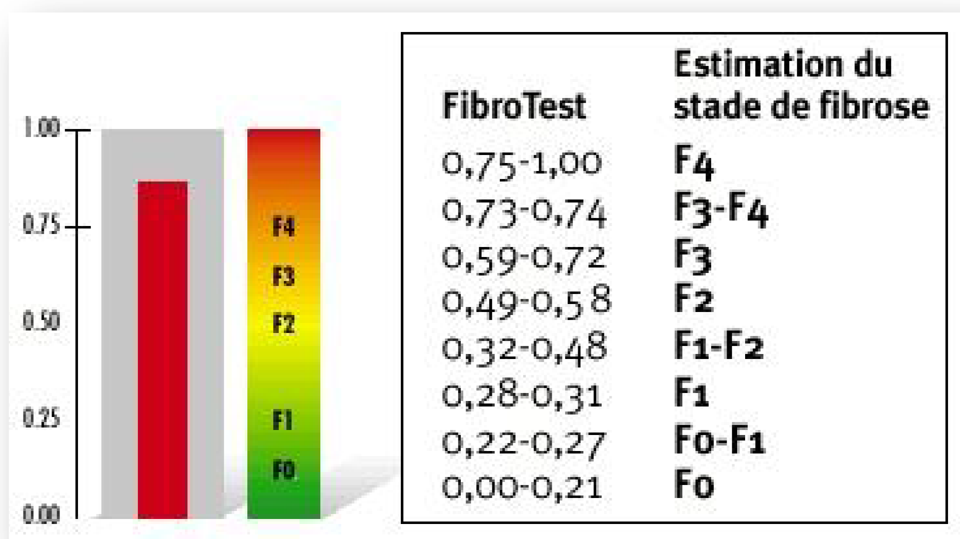
3.4.1 Interprétation des résultats du Fibrotest® :

Le résultat du Fibrotest est rendu comme un score de 0 à 1 proportionnel à la gravité de la fibrose avec une conversion en système METAVIR (de F0 à F4) selon les recommandations de l'HAS. Pour faciliter l'interprétation visuelle, le résultat est obligatoirement accompagné d'un graphique en couleurs avec trois classes de gravité (Figure 10) :

- Vert (Fibrose minime ou absente)

- Orange (Fibrose modérée)

- Rouge (Fibrose importante)



FibroTest	Estimation du stade de fibrose
0,75-1,00	F4
0,73-0,74	F3-F4
0,59-0,72	F3
0,49-0,58	F2
0,32-0,48	F1-F2
0,28-0,31	F1
0,22-0,27	F0-F1
0,00-0,21	F0

Figure 10 : rendu d'un Fibrotest® avec valeur de l'index de fibrose et sa conversion en METAVIR [66].

Le Fibrotest® garde la même valeur diagnostique indépendamment de l'origine ethnique, sexe, génotype, charge virale, transaminases ou présence de co-morbidités. Le Fibrotest® a la même valeur diagnostique pour les stades intermédiaires que pour les stades extrêmes. L'utilité du Fibrotest® a été validée pour le diagnostic initial de la fibrose, mais également pour le suivi des patients qu'ils soient traités ou non traités.

3.4.2 Interprétation des résultats de l'Actitest® :

Le résultat Actitest® est rendu comme un score de 0 à 1 proportionnel à l'importance de l'activité avec une conversion en système METAVIR (de A0 à A3). Pour faciliter l'interprétation visuelle, le résultat s'accompagne obligatoirement d'un graphique en couleurs avec trois classes de gravité (Figure 11) :

- Vert (Fibrose minime ou absente)
- Orange (Fibrose modérée)
- Rouge (Fibrose importante)

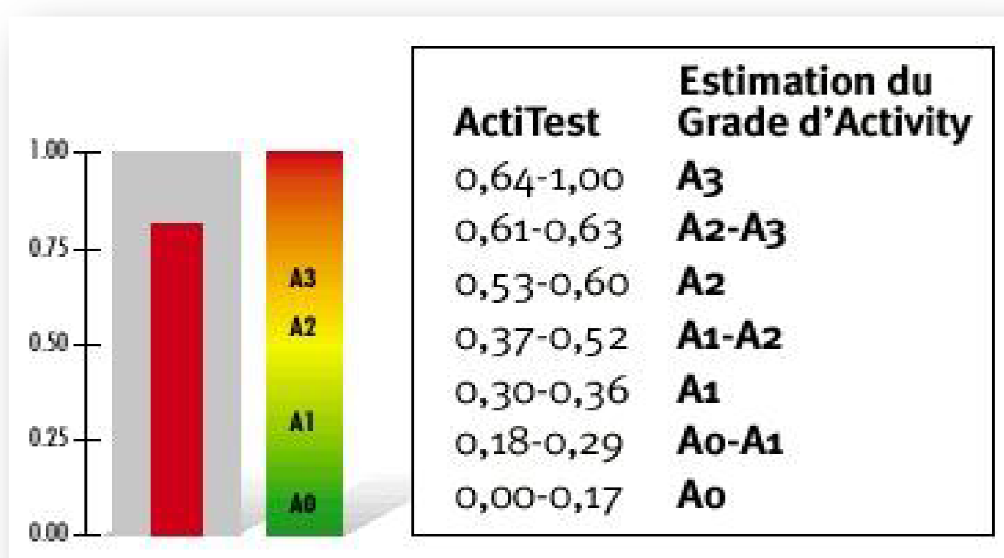


Figure 11 : rendu de résultat d'un Actitest® avec valeur d'activité et sa conversion en METAVIR [66].

La valeur diagnostique de l'Actitest® est la même pour les grades intermédiaires que pour les grades extrêmes. L'Actitest® garde la même valeur diagnostique indépendamment de l'origine ethnique, sexe, génotype, charge virale ou présence de co-morbidités [66].

3.5 Recommandations techniques pour la réalisation des tests Fibrotest-Actitest® :

Les scores Fibrotest-Actitest® commercialisés depuis 2002 comme tests non invasifs permettent d'évaluer respectivement l'étendue de la fibrose et l'importance de l'activité nécroticoinflammatoire du foie. Ils sont calculés à partir des résultats de dosage de leurs paramètres. Les algorithmes de calcul des index de Fibrose et d'Activité, établis et validés, sont brevetés [78 ; 79].

La détermination des paramètres est simple pouvant être effectué en laboratoire à partir d'un prélèvement sanguin. Elle peut être facilement renouvelée et les résultats sont obtenus en 48-72 heures. Les dosages des paramètres du Fibrotest® et de l'Actitest® sont réalisés selon des méthodes analytiques standardisées par rapport aux méthodes de référence ou étalons de référence [66].

3.5.1 Etape pré-analytique aux dosages des différents composants biochimiques du Fibrotest® et de l'Actitest® :

3.5.1.1 Milieu biologique et modalité de recueil :

Les analyses sont réalisées sur un sérum. Le sang est recueilli chez un patient à jeun, sur un tube sec de 5 ou 7 ml. Le sérum est séparé des globules rouges par centrifugation du tube dans les 2 heures suivant le prélèvement [78 ; 79].

3.5.1.2 Conditions de conservation et de transport :

Le dosage des 6 paramètres biochimiques est réalisé de préférence sur le sérum frais ou décanté et conservé 72 heures au maximum à +2°C / +8°C, à l'abri de la lumière (protection de la bilirubine). La détermination des protéines spécifiques (alpha 2 macroglobuline, haptoglobine, et apolipoprotéine A1) peut être réalisée sur le sérum conservé à +2°C /+8°C pendant 5 jours. Pour le dosage des protéines différé au delà de 5 jours, le sérum doit être congelé rapidement à –80° C. Les paramètres GGT et bilirubine peuvent être déterminés sur un prélèvement décongelé, par contre la mesure de l'activité ALAT ne peut pas être réalisée sur un tel prélèvement décongelé. Enfin les prélèvements congelés ne doivent pas être décongelés plus d'une fois [78].

3.5.2 Les méthodes analytiques utilisées pour le dosage des paramètres de Fibrotest- Actitest® :

3.5.2.1 Dosages des protéines spécifiques :

L'haptoglobine, l'alpha 2 macroglobuline et de l'apolipoprotéine A1 sont dosés par immunoprécipitation en milieu liquide (immunonéphémétrie, immunoturbidimétrie).

3.5.2.2 Dosage de la bilirubine totale :

Le dosage de la bilirubine est réalisé par diazoréaction.

3.5.2.3 Détermination des activités enzymatiques des enzymes γGT et ALAT :

Réalisée par des techniques enzymatiques.

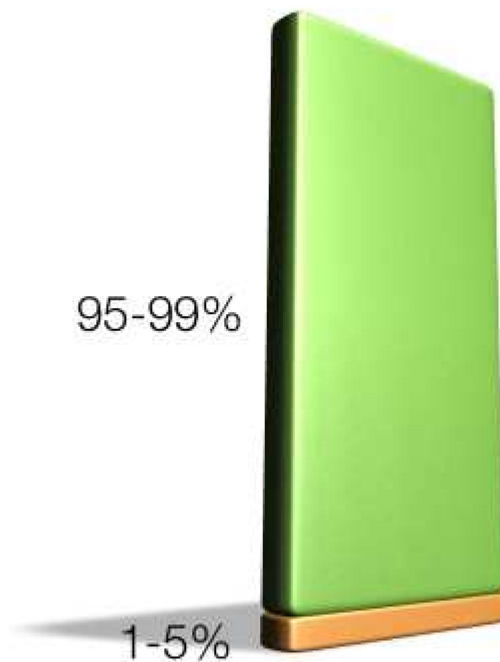
3.5.3 Mode d'emploi du Fibrotest-Actitest® :

Le patient se rend dans un laboratoire pour le dosage des six paramètres sanguins. Le Fibrotest - Actitest® combine ces marqueurs sériques avec l'âge et le sexe du patient. Le résultat du score Fibrotest-Actitest® est rendu sur une feuille synthétisant toutes les informations. Le laboratoire (ou le médecin) se connecte au site Internet de BioPredictive pour le calcul des scores et imprime la feuille des résultats, disponible immédiatement, accompagnée d'une aide à l'interprétation et des précautions d'usage [66].

3.6 Situations pratiques d'utilisation :

Un système expert analyse chaque résultat du Fibrotest® afin de s'assurer de sa bonne applicabilité. Plus de 95% des tests sont interprétables et permettent un diagnostic efficace de fibrose et d'activité. Dans moins de 5% des cas, le système expert détecte les profils à risque de faux positifs ou de faux négatifs et les indique clairement sur la feuille de résultat [66].

Le test Fibrotest-Actitest® est applicable en France dans 95 à 99% des cas (Figure 12). Ils sont validés pour les pathologies suivantes :



Applicabilité du FibroTest : 95-99%

Figure 12 : applicabilité du Fibrotest- Actitest® en France [66].

3.6.1 Hépatites virales C et B :

3.6.1.1 Utilité du Fibrotest-Actitest® dans la prise en charge de l'hépatite virale C :

Selon la haute autorité de santé (HAS), le Fibrotest® est recommandé dans le cas de l'hépatite C chronique non traitée et sans co-morbidité. Les premières études ont été effectuées chez des malades avec hépatite C chronique. Il y a eu 38 études chez 4 600 patients dont L'AUROC moyenne était de 0,84 (IC : 0,82-0,87) pour le diagnostic de fibrose significative [80]. La valeur pronostique du Fibrotest® a également été étudiée chez 537 patients [84] et les auteurs ont montré que l'AUROC pour la prédiction à 5 ans de la survenue de complications liées au virus C était de 0,96 [84].

La prise en charge du VHC dépend du degré de fibrose et d'activité. Le score du Fibrotest® permet également de prédire la survenue de complications à 5 et à 10 ans (valeur pronostique) . Dans une étude prospective (n=537), aucune complication n'a été observée à 5 ans chez les patients dont le Fibrotest était inférieur à 0.32. L'utilité du Fibrotest® a été validée pour le diagnostic initial de la fibrose, mais également pour le suivi des patients traités ou non traités [66].

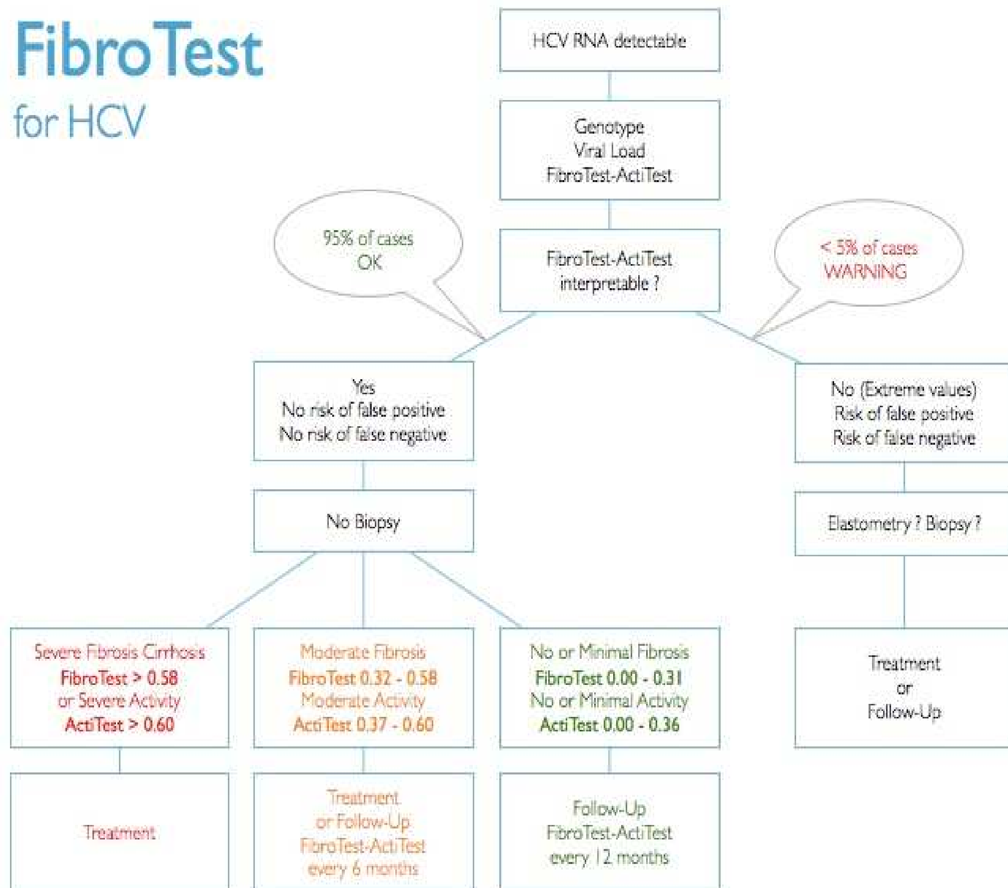


Figure 13 : Utilité de Fibrotest® dans la prise en charge de l'hépatite C [66].

3.6.1.2 Utilité du Fibrotest-Actitest® dans la prise en charge de l’hépatite virale B :

Le Fibrotest® est le score qu’a été le plus étudié au cours de l’hépatite chronique virale B. Chez plus de 1500 patients atteints d’hépatite chronique virale B [80, 82], l’AUROC moyenne était de 0,81 pour le diagnostic de fibrose significative. En utilisant des seuils à 0,20 et à 0,80, une biopsie hépatique pouvait être évitée dans près de 50 % [82]. La valeur pronostique du Fibrotest® a également été étudiée chez des cas plus de 1000 patients porteurs du virus B et les auteurs ont montré que l’AUROC pour la prédiction à 4 ans de la survenue de complications liées au virus B était de 0,89 [83].

La prise en charge du VHB dépend du degré de fibrose et d’activité. Le score du Fibrotest - Actitest® permet également de prédire la survenue de complications (valeur pronostique) à 4 ans. Dans une étude prospective (n=1.074) aucune complication n'a été observée à 4 ans chez les patients dont le Fibrotest® était inférieur ou égal à 0.27 et l'Actitest® inférieur ou égal à 0.29 [66].

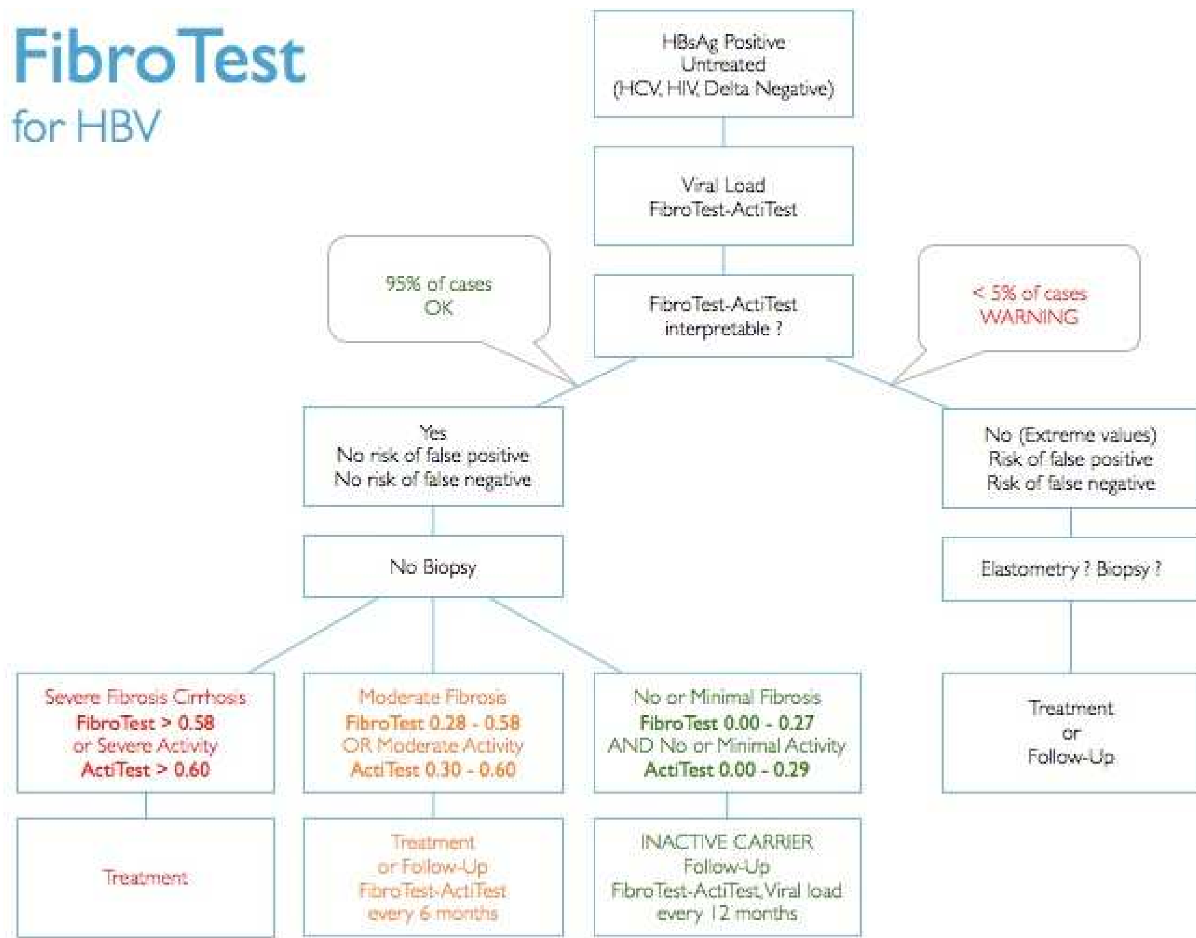


Figure 14 : Utilité du Fibrotest® dans la prise en charge de l’hépatite B [66].

Le Fibrotest® seul est utilisé dans d’autres hépatopathies tel que :

3.6.2 Les maladies alcooliques du foie :

Le Fibrotest® a été étudié chez plus de 500 patients atteints d’une maladie alcoolique du foie [80]. L’AUROC moyenne était de 0,87 pour le diagnostic de fibrose significative. La survie à 10 ans était de près de 70 % chez les patients avec un Fibrotest $\leq 0,58$ et de 40 % chez les patients avec un score > 0,58.

3.6.3 La stéatopathie métabolique :

Le Fibrotest® a été testé chez 267 patients atteints d'une stéatopathies métabolique [84]. L'AUROC moyenne était de 0,84 pour le diagnostic de fibrose significative. Un seuil à 0,30 avait une VPN de 90 % et un seuil à 0,7 avait une VPP de 73 % pour le diagnostic de fibrose significative.

3.6.4 la Cirrhose :

Le Fibrotest ® est le test sanguin le plus performant pour le diagnostic de cirrhose, notamment pour des valeurs d'AUROC supérieures à 0,70. Pour des valeurs comprises entre 0,7 et 1, la valeur prédictive est de 92 % avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 62 % et 95 % [85].

3.6.5 Populations spécifiques :

Le test est robuste, validé y compris pour les populations spécifiques suivantes :

- Sujets de plus de 65 ans
- Enfants
- Insuffisants rénaux et transplantés rénaux
- Hémophiles
- Patients avec maladie chronique inflammatoire
- Population générale [66].

3.7 Profil à risque au cours d'utilisation du Fibrotest-Actitest® :

Les méthodes sériques d'évaluation de la fibrose ne doivent pas être utilisées lorsque l'un des paramètres du test est modifié par un état physiologique ou pathologique non lié à l'infection virale. Ainsi, le Fibrotest-Actitest® ne sont applicables que dans 1 à 5 % des cas d'hépatites aigues (ex: hépatite virale aigüe A, B, C, D, E; hépatite médicamenteuse), en cas d'hémolyse importante, de syndrome inflammatoire aigu, de sepsis ou de Cholestase extra-hépatique (ex: cancer du pancréas, lithiase du cholédoque) [86].

En effet, dans ces conditions, certains paramètres utilisés pour calculer le Fibrotest sont perturbés. En cas d'hémolyse importante, l'haptoglobine est effondrée, de ce fait, la valeur du Fibrotest® est anormalement élevée. En cas de syndrome de Gilbert, le taux de bilirubine totale peut être élevé. L'inflammation aiguë augmente l'haptoglobine, ce qui diminue artificiellement le score et favorise le risque de faux négatifs. Il est donc primordial d'utiliser ces tests en connaissant les risques de faux positifs et de faux négatifs. Des algorithmes de sécurité permettent d'identifier automatiquement les profils à haut risque de faux positifs/faux négatifs et les cliniciens doivent tenir compte de ces avertissements. Il est préférable de refaire un test en cas de co-morbidité transitoire ou de discordance clinico-biologique [86].

3.8 Les avantages du Fibrotest-Actitest® :

Le score Fibrotest® garde toujours une linéarité par rapport aux stades de Fibrose et une valeur diagnostique constante entre tous les stades adjacents de fibrose [87]. Un deuxième avantage est la validation de la valeur pronostique à 5 ans des stades de gravité proposés par le Fibrotest® [88]. Plusieurs travaux ont également montré la capacité du Fibrotest® à diagnostiquer les évolutions de la fibrose sous traitement et les évolutions de l'activité nécrotico-inflammatoire grâce à l'Actitest®. En outre la valeur diagnostique du Fibrotest-Actitest® est similaire avant et après traitement [89,90].

Le Fibrotest® est moins performant pour distinguer 2 stades de fibrose adjacents. Par contre, sa performance est très bonne pour le diagnostic de fibrose avancée (F2, F3, F4) par rapport à la fibrose non-avancée (F0, F1) et pour le diagnostic de cirrhose (F4) par rapport au diagnostic de non-cirrhose (F0, F1, F2, F3). De plus de ca le Fibrotest® est un test indolore facile à répéter, convenable pour la prise en charge des hépatopathies chroniques [91].Un dernier avantage : le Fibrotest® aurait une meilleure valeur pronostique que la biopsie en termes de survie et de l'apparition de complications [64].

4. Autres scores de la fibrose :

4.1 Test non biologique de fibrose hépatique : Elastographie impulsionnelle (Fibroscan®)

Le Fibroscan® autorisé par la HAS depuis 2006 quantifie de façon instantanée et totalement non invasive la fibrose du foie. Il mesure la dureté, en utilisant l'élasticité qui correspond en physique, à la capacité d'un milieu à se déformer lorsqu'on lui applique une contrainte mécanique [92]. En pratique, un capteur à ultrasons, génère une onde sismique basse fréquence (50 Hertz) entre les côtes jusqu'au foie. La vitesse de propagation de l'onde sismique dépend de la dureté de l'organe qu'elle traverse. La mesure obtenue permet de quantifier la dureté du foie : plus il est dur, donc fibreux, plus la propagation de l'onde est rapide.

4.2 Tests biologiques non invasifs validés par la HAS :

4.2.1 Le FibroMètre® :

Le FibroMètre® a été mis au point par l'équipe du Professeur Paul Calés du CHU et de l'Université d'Angers. L'analyse est faite selon une échelle objective sur une base de données chiffrée et par des automates normalisés.
Il comporte 9 paramètres biologiques qui sont :
- Alpha-2macroglobuline
- Acide hyaluronique

- ASAT- ALAT
- Bilirubine totale
- Gamma GT
- Plaquettes
- Taux de prothrombine
- Urée

Ces paramètres sont pondérés par l'âge et le sexe du patient [93].

4.2.2 Hepascore® :

Réalisé à partir d'une simple prise de sang l'Hepascore® comporte 4 paramètres biologiques, pondérés par l'âge et le sexe du patient :

- L'alpha-2-macroglobuline
- L'acide hyaluronique
- La bilirubine totale
- Gamma GT

Il s'agit, comme les précédents tests, d'un index estimatif de fibrose. Cet index est exprimé entre 0 et 1 proportionnel à la gravité de la fibrose avec une conversion en state de fibrose de 0 à 4 METAVIR (De F0 à F4) [94].

4.3 Tests biologiques non validés par la HAS :

- Score APRI : C'est le rapport ASAT (exprimé en nombre de fois la normale) sur taux de plaquettes.
- Score Fib-4
- Score ELF

- Score MP3
- Forns…

4.4 Combinaisons des tests :

Pour améliorer la précision, diminuer le nombre de mal-classés et le recours à une biopsie hépatique, des algorithmes combinant plusieurs tests ou marqueurs non invasifs ont été proposés. Les combinaisons possibles sont multiples et nous n'en reprendrons que quelques-unes. On peut distinguer trois approches différentes : combinaison séquentielle ou synchrone.

Le principe proposé par l'algorithme séquentiel SAFE (sequential algorythm for fibrosis evaluation) (Figure 13) [95] consiste à réaliser un test APRI puis une biopsie si le score est < 0,5 ; un Fibrotest® si le score est compris entre 0,5 et 1,5 et retenir le diagnostic de fibrose significative si le score est > 1,5. Si le score du Fibrotest® est < 0,48, une biopsie est proposée et si le score du Fibrotest® est > 0,49 le diagnostic de fibrose significative est retenu. Ainsi, on ne recourt à la biopsie que chez 50 % des patients (contre 71 % pour l'APRI utilisé seul).

– Une approche comparable qui combinait APRI + Fibrotest® ou Hepascore® a été évaluée par Bourlière et al. [96]. Un score de APRI puis un Hepascore® pour les patients non classés éviterait une biopsie hépatique chez 45 % des patients.

– Une approche qui utilise plusieurs tests de façon simultanée (Fibrotest®, Forns et APRI) permet dans une autre étude de Bourlière et al. d'éviter le recours à une biopsie hépatique chez près 80 %des patients [97].

Il est plus logique de combiner deux approches différentes que deux tests sériques qui, pour plusieurs d'entre eux, partagent un certain nombre de paramètres. Quelques études ont suggéré que la combinaison d'un test sanguin et de la mesure de l'élasticité avec analyse de concordance améliore la performance globale exemple :

- Score qui combine le Fibroscan® et le Fibromètre® « Algorithme d'Angers »
- Score qui combine le Fibroscan® et le Fibrotest® « Algorithme Bordeaux » [98].

La combinaison de marqueurs est une approche séduisante désormais utilisée par la plupart mais dont les modalités précises restent encore à définir : quels tests, simultanée ou séquentielle, analyse qualitative ou calcul d'un score combinant les deux ?

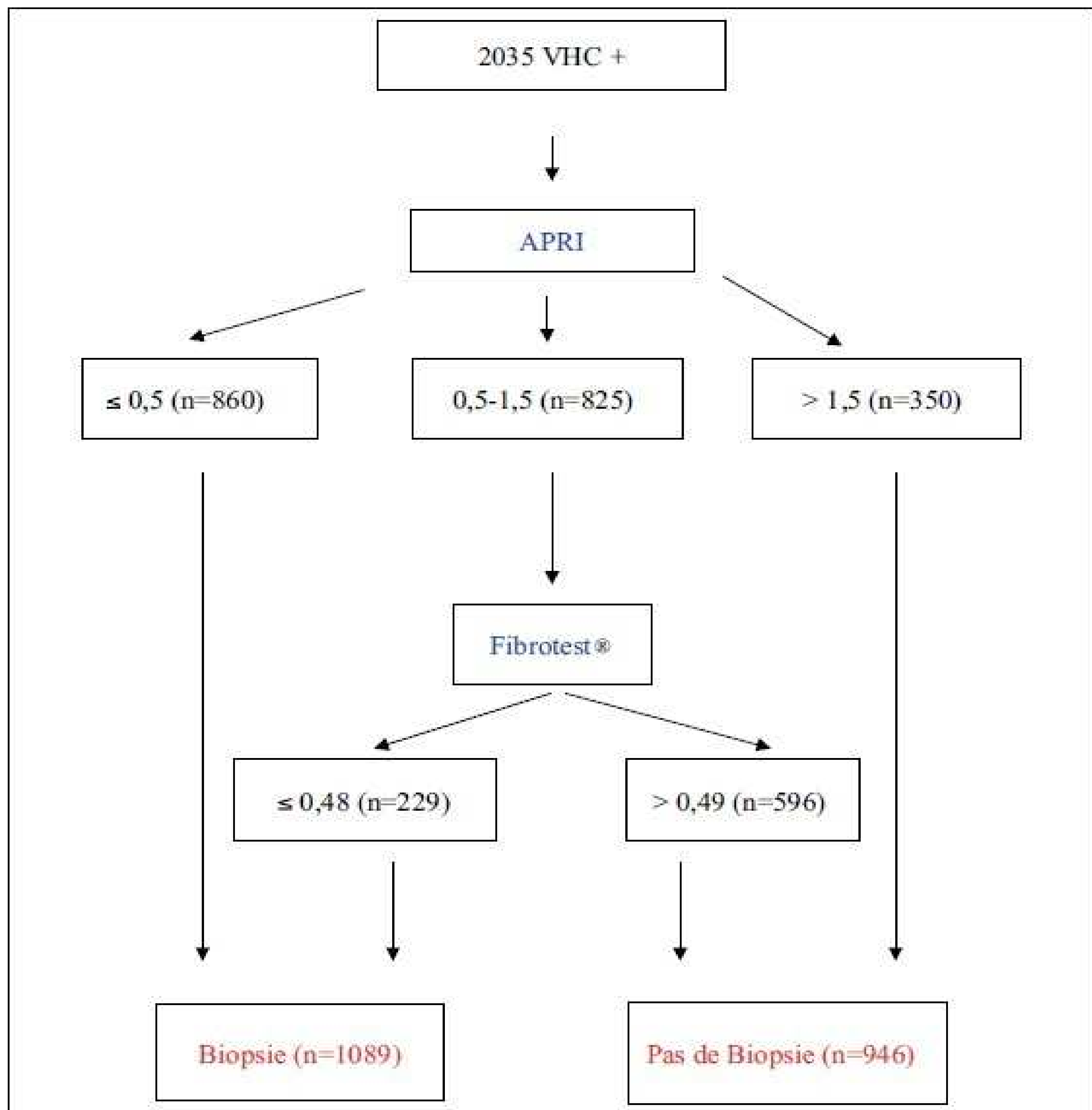


Figure 15 : combinaison des tests selon la méthode de SAFE (sequential algorythm for fibrosis evaluation) [95].

III. Comparaison entre Fibrotest-Actitest® et Ponction biopsie hépatique :

1. Etude de la valeur diagnostique du Fibrotest® et sa valeur pronostique au cours de l'hépatite C et B et de la maladie alcoolique du foie :

Selon la méta-analyse de T.Fontanges et Col. [99] a évalué un total de 38 études diagnostiques ont été évaluées permettant l'inclusion de 7985 sujets avec à la fois Fibrotest® et biopsie (4600 hépatites C, 1580 hépatites B, 267 stéatopathies métaboliques, 524 maladies alcooliques du foie, et 1014 étiologies multiples). L'AUROC moyenne standardisée était de 0,84 (intervalle de confiance à 95%, 0,83-0,86), sans différence entre les différentes étiologies: hépatite C 0,84 (0,82-0,87), hépatite B 0,81(0,78-0,83), stéatopathie métabolique 0,84 (0,76-0,92), maladie alcoolique du foie 0,87 (0,82-0,92), étiologies multiples 0,85 (0,81-0,89). Trois études pronostiques ont été incluses. Le Fibrotest® avait une valeur pronostique meilleure ou identique à celle de la biopsie chez les malades avec hépatite C, hépatite B et maladie alcoolique du foie. Le Fibrotest® est une excellente alternative à la biopsie chez les malades avec hépatite C, hépatite B et maladie alcoolique du foie. La valeur pronostique du Fibrotest® est au moins identique à celle de la biopsie chez les malades avec hépatite C, hépatite B et maladie alcoolique du foie.

2. Etude de discordance entre les marqueurs biochimiques d’évaluation de l’activité et de la fibrose hépatique (Fibrotest-Actitest®) et la ponction biopsie de foie chez des malades atteints d’hépatite chronique C :

La comparaison de la performance du Fibrotest-Actitest® par rapport à la ponction biopsie hépatique a été effectuée chez 96 malades atteints d’hépatite chronique virale C. Les échantillons de la biopsie mesurent 22,5 en moyenne (6-48mm) et contiennent 19 espaces portes en moyenne. La valeur diagnostique des tests a été analysée par courbe AUROC. L’âge moyen de la population, composée de 63,5 % d’hommes, était de 48 ans. La plupart des patients (71%) (68 /96) avaient une fibrose intermédiaire (F1 ou F2). 68% (66 /96) des patients avaient une activité nécrotico-inflammatoire de classe A0-A1. Pour la comparaison F0—F2 versus F3—F4, la VPN du Fibrotest était de 92 % et la VPP de 52 % pour un seuil de 0,455 [100].

La discordance :

Les comparaisons entre Fibrotest-Actitest® et PBH sont illustrées dans la Figure16 selon 3 courbes de discordance :

Il y’avait 19 /96 cas de discordance (19,8%) en ce qui concerne l’activité (18 surestimations de l’Actitest® comparé à PBH) et 18 / 96 cas de discordance (18,8%) pour la fibrose (10 surestimations et 8 sous-estimations de Fibrotest comparé à la PBH). La concordance entre les deux méthodes a été observée chez 44% (Activité) et 37% (Fibrose) des patients [100].

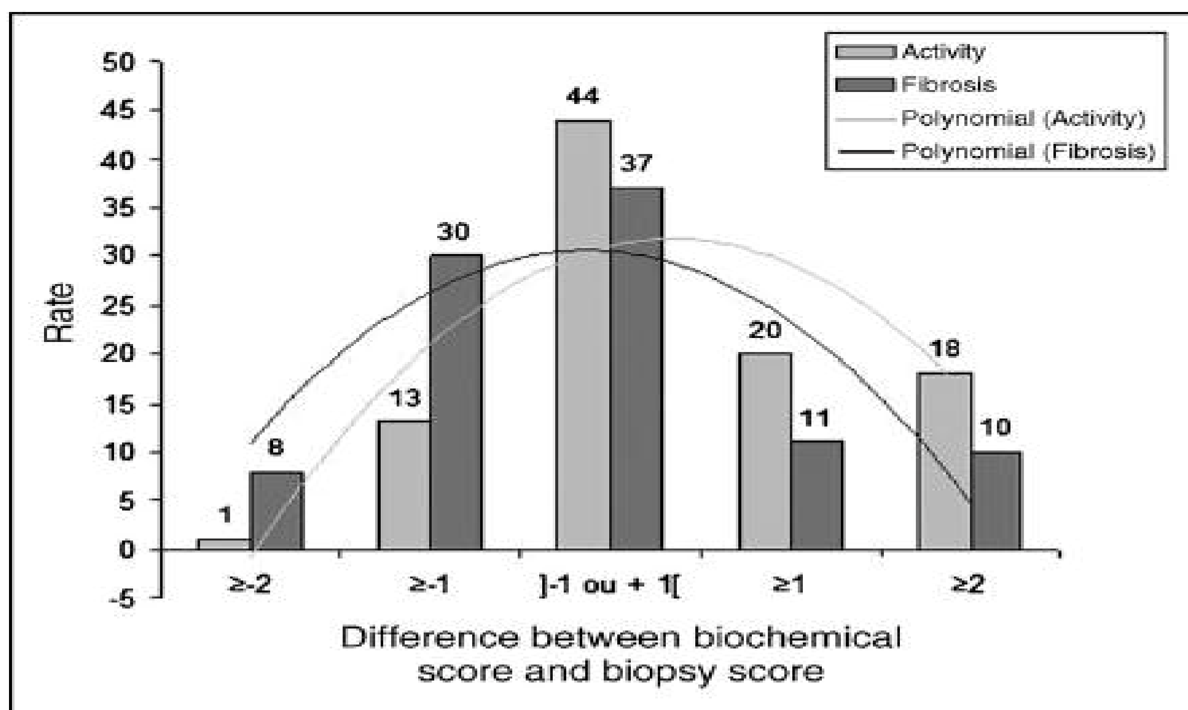


Figure16 : répartition des patients selon les écarts de score entre les marqueurs biochimiques et la ponction-biopsie de foie

- Scores d'activité (histogramme clair et courbe de tendance)
- Scores de fibrose (histogramme foncé et courbe de tendance) [100].

Cette étude montre une bonne performance diagnostique de l'Actitest-Fibrotest® par rapport à la ponction-biopsie hépatique.

La biopsie est un outil imparfait, du fait de ses inconvénients, il est désormais admis qu'elle présente une erreur moyenne de 30% : on parle de "Gold Standard imparfait". Le "Gold Standard parfait" du foie est utopique, cela reviendrait à utiliser le foie entier pour annuler toute possibilité d'erreur de diagnostic. La biopsie continue à présenter des inconvénients majeurs : 30% des

patients se plaignent de douleurs et on constate 0.6% de complications grave et même 0.03% de décès. Son utilisation en première intention n'est plus adaptée.

Le Fibrotest® est un test diagnostique non-invasif (prise de sang) très facilement reproductible et disposant de la même pertinence qu'une biopsie de 25 mm. Les discordances observées entre Fibrotest® et la biopsie sont en moyenne de 25 %. La moitié de ces discordances est attribuée à une erreur de la biopsie, souvent trop petite, et l'autre moitié au Fibrotest® [66].

Le tableau ci-dessous présente une comparaison générale entre la ponction biopsie hépatique et le score Fibrotest® .

Tableau III : Comparaison entre Fibrotest et ponction biopsie hépatique [66]

Biopsie	FibroTest
▪ morbidité 0.6% ▪ mortalité 0.03%	▪ risque nul
▪ hospitalisation	▪ simple prise de sang ▪ laboratoire de proximité
▪ erreurs d’échantillonnage ▪ taille de biopsie aléatoire : de 5 à 30 mm	▪ précision d’un dosage biochimique (coefficient de variation < 5%)
▪ variabilité intra et inter observateur	▪ excellente reproductibilité, intra et inter laboratoire
▪ gold standard imparfait : risque de faux positifs ou de faux négatifs surtout si la biopsie est trop petite	▪ valeur diagnostique et pronostique équivalentes à une biopsie de 25mm
▪ difficile à répéter	▪ très facile à répéter (prise de sang)
▪ pas praticable par voie intercostale si trouble de la coagulation, ascite ▪ contre-indiqué si insuffisance respiratoire grave	▪ pas applicable si hépatites aigües, cholestase extra-hépatique, hémolyse sévère, syndrome de Gilbert avec forte hyperbilirubinémie non-conjuguée ▪ en cas de syndrome inflammatoire

	aigu, il suffit de reporter la prise de sang
▪ rapport bénéfice/risque très défavorable	▪ excellent rapport bénéfice/risque
▪ permet de diagnostiquer des lésions associées à la fibrose comme l'activité nécrotico-inflammatoire, la stéatose, la surcharge en fer, les granulomes et autres lésions plus rares	▪ d'autres tests non-invasifs BioPredictive permettent de faire le diagnostic des lésions les plus fréquemment associées à la fibrose : activité nécrotico-inflammatoire (Actitest) et stéatose (Steatotest).

CONCLUSION

Validée comme méthode non invasive de diagnostic de fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques, le Fibrotest-Actitest® vient s'ajouter à la ponction-biopsie de foie, considérée comme méthode de référence pendant longtemps, bien que reconnue comme insuffisante. Par ailleurs, le score Fibrotest-Actitest® aurait pour autre avantage leur valeur pronostique : il ciblerait les malades qui présenteraient des complications et nécessiteraient une prise en charge plus rapprochée. Ce score non invasif, utilisé de préférence en combinaison, permet actuellement de réduire le nombre de biopsies. En outre, il est même parfaitement admissible qu'il détermine plus exactement l'état réel de fibrose du foie que ne le fait la biopsie, et ce quelle que soit l'étiologie de l'atteinte hépatique. Il est bien entendu indispensable après avoir utilisé un marqueur dans ses conditions optimales de réalisation de s'assurer de la cohérence clinico- biologique du résultat.

RÉSUMÉS

RESUME

Titre : Evaluation de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite C ou B : Apport du Fibrotest-Actitest®

Auteur : ELYOUNSSI MAHA

Mots clés : Fibrose hépatique - VHC - VHB – Ponction biopsie hépatique - Fibrotest-Actitest®

La fibrose hépatique est la conséquence tissulaire d'un mécanisme de fibrogenèse prolongé: c'est le dépôt en excès de la matrice extracellulaire dans le foie. Elle est engendrée par toutes les maladies chroniques hépatiques essentiellement d'origine virale (VHC et VHB) et alcoolique. Pour l'évaluer, c'est la ponction biopsie hépatique (PBH) qui a longtemps été l'examen de référence. La progression de la fibrose conduit à la cirrhose et à ses complications sévères. Ces dernières ont incité à la quête de nouveaux marqueurs non invasifs de fibrose.

Ainsi, plusieurs marqueurs biologiques directs et indirects ont été développés. Le Fibrotest a été recommandé par la Haute Autorité de Santé en première intention dans la prise en charge de l'hépatite C chronique non traitée et sans comorbidités, pour s'étendre par la suite aux autres hépatopathies. La combinaison de différents tests représente désormais une approche utilisée pour améliorer la précision et diminuer le recours à une PBH.

De nombreuses études confirment la bonne performance diagnostique du Fibrotest-Actitest® par rapport à la PBH. Néanmoins, la biopsie du foie, qui est le gold standard classique, garde des indications (discordance entres méthodes non invasives, comorbidités…) mais n'est pas adaptée à une estimation à grande échelle de l'état du foie en première intention. Dans tous les cas, les résultats doivent être interprétés par un clinicien en fonction du contexte clinico-biologique en tenant compte des profils à risque, et du respect des critères de qualité des différentes méthodes.

SUMMARY

Title: Evaluation of liver fibrosis in patients with hepatitis C or B: Contribution of Fibrotest-Actitest ®

Author: ELYOUNSSI MAHA

Key words: Hépatic Fibrosis – HCV – HBV – Liver biopsy – Fibrotest-Actitest®

The hepatic fibrosis is the tissular consequence of a mechanism of fibrogenèse extended: it is the deposit in excess of the extracellular matrix in the liver. It is engendered by all the hepatic chronic diseases essentially of viral origin (VHC and VHB) and alcoholic. To evaluate this, it is the liver biopsy (PBH) has long been the gold standard. The progress of the fibrosis leads to the cirrhosis and to its severe complications. The latter incited to the collection of new noninvasive markers of fibrosis.

So, several direct and indirect biological markers were developed. Fibrotest was recommended by the High Authority of Health in first intention in the coverage of the chronic hepatitis C untreated and without comorbidity, to extend afterward in the other hépatopathies. The combination of various tests represents from now on an approach used to improve the precision and decrease the appeal to a PBH.

Numerous studies confirm the good diagnostic performance of Fibrotest-Actitest ® compared with the PBH. Nevertheless, the biopsy of the liver, which is the classic standard gold, keeps indications (Discordance between noninvasive methods, comorbidity) but is not adapted to a large-scale estimation of the state of the liver in first intention. In every case, the results must be interpreted by a clinician according to the context clinico-biological by taking into account profiles at risk, and respect for the quality criteria of the various methods.

ملخص

العنوان: تقييم تليف الكبد عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي (ب) و (س): فيبروتيست - أكتيتست

الإسم: اليونسي مهى

الكلمات الأساسية: تليف الكبد – التهاب الكبد الفيروسي ب – التهاب الكبد الفيروسي س – فيبروتيست اكتيتست – خزعة الكبد.

تليف الكبد ناتج عن تكون آلياف الأنسجة الموسعة: هو ترسب الزائد من المصفوفة خارج الخلية في الكبد. ناتجة عن جميع أمراض الكبد المزمنة أساسا التهاب الكبد الفيروسي (HCV) و (HBV) والكحول. خزعة الكبد تعتبر المعيار الأساسي لتقييمه مند فترة طويلة.

تطور التليف يؤدي إلى تشمع الكبد ومضاعفاته الخطيرة. وقد دفعت هذه الأخيرة للبحث عن علامات جديدة غازية لتقييم التليف وبالتالي تم وضع العديد من العلامات البيولوجية المباشرة وغير المباشرة. وأوصت هيئة الصحة العليا لاستعمال فيبروتست كوسيلة أولية لتقييم التهاب الكبد الوبائي لتطبق فيما بعد لتقييم أمراض الكبد الأخرى. الجمع بين اختبارات مختلفة تمثل الآن نهجا لتحسين الدقة والتقليل من الحاجة الى خزعة الكبد.

دراسات عديدة تؤكد الأداء الجيد لفبروتيست أكتتيست في التشخيص مقارنة بخزعة الكبد. ومع ذلك خزعة الكبد والتي هي المؤشر الأساسي تستعمل في حالة (الغير توافق بين الطرق الغير الغازية، والأمراض المصاحبة ...). ولكن ليست مناسبة لتقدير واسع النطاق لحالة الكبد. ينبغي تفسير النتائج من طرف الطبيب وفقا لسياق بيولوجي – سريري مع مراعاة ملامح المخاطر، والامتثال لمعايير الجودة عند استعمال مختلف الوسائل.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jérôme B, Nina D, Frédéric O, Paul C. Caractéristiques et interprétation des tests sanguins de fibrose hépatique. Gastroenterol Clin Biol 2007;31:511-523.

2. Pascale G, Ariane M, Sophie L,. Rôle des myofibroblastes dans la fibrogenèse hépatique .Hépato-Gastro 2005 ; vol. 12, n° 2, mars-avril.

3. Sawadogoa, b, b, N. Diba, b, P. Calès .Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. Réanimation 2007; 16, 557—56

4. P.Bedossa.La fibrose au cours de l'hépatite B : un processus dynamique. Gastroentérologie Clinique et Biologique (2010) 34, S103—S108.

5. Lotersztajn S, Julien B, Teixeira-Clerc F, Grenard P, Mallat A. Hepatic fibrosis : molecular mechanisms and drug targets. *Ann Rev PharmacoToxicol* 2005; 45.

6. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. Semin Liver Dis 2001; 21: 351-72.

7. Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38: S38-S53.

8. Mallat a,*, b, S. L. Fibrose hépatique : de la physiopathologie aux implications thérapeutiques. Gastroentérologie Clinique et Biologique (2009) 33, 789—798

9. Beaussier M, Wendum D, Schiffer E, Dumont S, Rey C, Lienhart A, et al. Prominent contribution of portal mesenchymal cells to liver fibrosis in ischemic and obstructive cholestatic injuries. Lab Invest 2007; 87:292—303.

10. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, FlejouJF, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. N Engl J Med 2001; 344:418—23.

11. Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, Clay S, Partolina M,Vuthoori S, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. J Clin Invest 2005; 115:56—65.

12.Mehal WZ, Friedman S. The role of inflammation and immunity in the pathogenesis of liver fibrosis. In: Gershwin ME, Veirling JM, Manns M, editors. Liver Immunology, 2. Totowa, NJ: Humana Press; 2007. p. 99—109.

13. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al.Eradication of hepatitis C virus in Patients successfully treated for chronic hepatitis C.Gastroenterology 2008; 135:821—9.

14.Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. Clin Liver Dis 2008; 12:825—52.

15.Mallat A, Lotersztajn S. Endocannabinoids and liver disease. I.Endocannabinoids and their receptors in the liver. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 294:G9—12.

16. Choo KL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M.Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitisgenome.Science 1989; 244: 359-362.

17. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH et al.An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis.Science 1989; 244: 362-4.

18.Direction de l’épidémiologie et de lutte contre les maladies. Programme d’accès au soins de l’hépatite virale C dans le cadre du RAMED.Plan d’action d’étape vers un PSN de lutte contre les hépatites virales 2014-2018.

19.Fontaine H, Sogni P, Pol S.Nouveaux traitements de l’hépatite C chronique. Presse Med 2012; 41(2): 138-145

20.E Maillard. Epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatocellularcarcinoma Cancer. Radiotherapy 2011; 15: 3-6.

21.Jérôme G, 1 et le groupe de travail “Marqueurs biologiques de fibrose hepatique.”Evaluation non invasive de la fibrose hépatique au cours des hépatites chroniques virales C. Presse Med. 2006; 35: 1317-26.

22.Zanetti A, Mariano A. Vaccin anti-hépatite B : le rappel à 10 ans n'est pas nécessaire. The Lancet 2005 ; 366 : 1379-1384.

23.Muszlak M, Lartigau-Roussin C, Farthouat L et al. Vaccination de l'enfant contre l'hépatite B à Mayotte, île française des Comores. Archives de pédiatrie 2007 ; 14 : 1132–1136.

24.FLASH INFO. Hépatite B : mieux la connaître pour mieux la traiter. Journal de pédiatrie et de puériculture 2006 ; 19 : 340–343.

25.Buffet C. Hépatite virale B. Arch Mal Prof Env 2005 ; 66 : 254-262.

26.Sulkowski M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection. J Hepatol 2008; 48: 353–367.

27.Organisation mondiale de la Santé Genève. Introduction du vaccin contre l'hépatite B dans les services de vaccination infantile. www.who.int/vaccines-documents. 2001.

28.Émile C. Les variants du virus de l'hépatite B. OptionBio 2009; 415: 20-21.

29.Pol S. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. Presse Med 2006; 35: 308-316.

30.Barraud H, Bronowicki JP, Mougenel JL et al. Vaccination contre l'hépatite B en France. Hépato-Gastro 2000 ; 7 : 271-278.

31.Ajana F. L'hépatite virale B, encore et toujours d'actualité. Archives de pédiatrie. 2006 ; 13 :1269–1274.

32.Zoulim F. Données actuelles sur le traitement de l'hépatite B chronique. Presse Med. 2008; 37: 287–293.

33.Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Rodes J. Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension. Semin Liver Dis 1986; 6:309—17.

34. Chao Y, Lin HC, Lee FY, Wang SS, Tsai YT, Hsia HC, et al. Hepatic hemodynamic features in patients with esophageal or gastric varices. J Hepatol 1993; 19:85—9.

35. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. J Hepatol 2003; 38(Suppl 1):S69—89.

36. J.-P Tasu, R.Vialle. Diagnostic du carcinome hépatocellulaire : un apport de l'imagerie. EMC (Elsevier Masson SAS), Hépatologie, 7-0386A-,2011.

37. Doctinews magazine. « Hépatites en finir avec les comportements à risque » article N°125 Jeudi 10 Octobre 2013.

38. S. Chaouch. EVALUATION DE LAFIBROSE HEPATIQUE CHEZ LES HEMODIALYSES CHRONIQUES PORTEURS D'HEPATITE VIRALE C CHRONIQUE (Expérience du CHU Hassan II de Fès à propos de 29 cas) Faculté de médecine et de pharmacie Fès. Thèse 2011.

39. martin P, carter P, fabrizi G, dixir V, artia L et al .histopathological features of hepatitis c renal transplant candidates .transplantation 2000, 69,14, 79-84

40. J.-F. Cadranel, J.-B. Nousbaum. Ponction biopsie hépatique : techniques, incidents, accidents. EMC (Elsevier Masson SAS), Hépatologie, 7-010-A-10, 2012

41. Jean-Baptiste Trabut.Le score METAVIR. Hepato-Gastro, vol. 16, n° 3, mai-juin 2009

42. M.Bourlière.Comment évaluer la fibrose hépatique en dehors de la PBH ? Service d'hépato-gastroenterologie.2005

43. S.Restellini, L.Spahr.Les tests non invasifs de fibrose vont-il remplacer la biopsie hépatique ? Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 1411-5.

44. Spahr L, Morard I, Restellini A, Handengue A. La fibrosehépatique : tests non invasifs. Med Hyg 2003;61:261-5.

45. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. Gastroenterology 1997; 113:1609-16.

46.Tran A, Hastier P, Barjoan EM, et al. Non invasive prediction of severe fibrosis in patients with alcoholic. Liver disease. Gastroenterol Clin Biol 2000; 24:626-30.

47.Jean-Pierre Z.Les marqueurs de fibrose. Département d'Hépato-Gastroentérologie – Unité INSERM U 548, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9.

48.Boeker KH, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulatingTIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Clin Chim Acta 2002; 316: 71-81.

49. Leroy V, Monier F, Bottari S, et al. Circulating matrix metalloproteinases1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP andhyaluronic acid. Am J Gastroenterol 2004; 99: 271-9.49.

50.Murawaki Y, Ikuta Y, Idobe Y, Kawasaki H. Serum matrix metalloproteinase-1 in patients with chronic viral hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: 138-45.

51. Parkes J, Guha IN, Roderick NG, Rosenberg W. Performance of serummarker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2006;44:462-74.

52.Halfon P, Bacq Y, De Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D,et al. Comparison of test performance profile for blood tests of liverfibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2007; 46:395-402.

53.Munteanu M, Messous D, Thabut D, Imbert-Bismut F, Jouys M,Massard J, et al. Intra-individual fasting *versus* postprandial variation of biochemical markers of liver fibrosis (Fibrotest®) and activity (ActiTest). Comp Hepatol 2004; 3:3.

54. Imbert-Bismut F, Messous D, Thibault V, Myers RB, Piton A, Thabut D,et al. Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest®) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors. Clin Chem Lab Med 2004; 42:323-33.

55. Calès P, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Rousselet MC, Bourlière M, et al. Performance characteristics of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C Meta-analysis with individual data. Hepatology 2006; 44(suppl 1):279A.

56. Calès P, Veillon P, Mathieu P, Ternisien C, Chevailler A, Godon A,et al. Reproducibility of blood scores of liver fibrosis. Hepatology 206; 44 (suppl 1):273A.

57. Halfon P. Fibrotest® limits in Hepatitis C management. Gastroenterol Clin Biol 2006; 30:117-20.

58. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithmscombining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. World J Gastroenterol 2007;13:525-31.

59. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC,Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of Liver fibrosis. Hepatology 2005; 42:1373-81.

60. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, et al.Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnosesignificant fibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2006;44:686-93.

61. http://www.has sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/document_avis_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf.

62. biopredictive. FIBROCHURE: The FibroTest-ActiTest-Fibrosure Investigator Brochure.www.biopredictive.com 2004.

63.Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Metaanalyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. BMC Gastroenterol.2007;7:40.

64. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al.Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest,HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. Comp Hepatol. 2004 23;3(1):8

65.Poynard T, Lebrec D. The inconvenence of investigations used in hepatology:patients' and hepatologists' opinions. Liver 1982;2:369-375.108

66.. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of aprospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF).Hepatology 2000;32:477-481.

67.Bacq Y, Schillio Y, Brechot JF, De Muret A, Dubois F, Metman EH. Decrease of haptoglobin serum level in patients with chronic viral hepatitis C.Gastroenterol Clin Biol. 1993; 17(5):364-9.

68.Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T for the MULTIVIRC group Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357.

69.Calès P, Oberti F, RousseletMC,Gallois Y. Peut-on se passer de la ponction-biopsie hépatique pour évaluer le degré defibrose hépatique cliniquement significative? *GastroenterolClin Biol* 2002; 26: A72.

70.Myers RP, Messous D, Thabut D, Imbert-Bismut F, Ratziu V,Mercadier A et al. The prediction of fibrosis with serum biochemical markers in patients with chronic hepatitis C: prospective validation in 534 patients. *Hepatology* 2002;36: 351A[abstract].

71.Myers RP, Messous D, Thabut D, Imbert-Bismut F, Ratziu V,Mercadier A et al. Life is possible without biopsy in patients with chronic hepatitis C: validation of biochemical markers of liver fibrosis and activity in 1 570 patients and blood donors. *Hepatology* 2002; 36: 351A[abstract]

72.Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J.Biochemical markers as surrogate markers of liver fibrosis and activity in patients infected by hepatitis C virus: an example in a randomized trial of pegylated-interferon alfa-2b and ribavirin combination. *Hepatology* 2002; 36:351A[abstract]

73. MyersRP, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Charlotte F,PoynardT MULTIVIRC Group Groupe d'étude multidisciplinaire sur les pathologies liéesauvirus C. Biochemical markers of liver fibrosis: a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2419-2425.

74.Myers RP, De Torres M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Charlotte F, Poynard T MULTIVIRC Group Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count, and ageplatelet index. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 146-153.

75. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V,Bochet M, Charlotte F et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 721-725.

76.Halfon P, Imbert-Bismut F, Messous D, Antoniotti G, Benchetrit D, Cart-Lamy P et al. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hepatol* 2002; 30.

77.Imbert- Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study. Lancet, 2001, 357, 9262, 1069-1075.

78.Poynard T, Imbert- Bismut F, Ratziu V, Chevret S, Jardel C, Moussali J. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus : longitudinal validation in a randomized trial. J. Viral.Hepat, 2002, 9, 1-6.

79.Halfon P, Munteanu M, Poynard T.Fibrotest®-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. Gastroenterol Clin Biol 2008;32(6 Suppl 1):22-39.

80.Ngo Y, Munteanu M, Messous D et al.Aprospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C. Clin Chem 2006;52:1887-96.

81.Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2003; 39:222-30.

82.Ngo Y, Benhamou Y, Thibault V et al. An accurate definition of the status of inactive hepatitis B virus carrier by a combination of biomarkers (FibroTest-ActiTest) and viral load. PLoS One 2008; 3:e2573.

83.Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. Gut 2008; 57:1441-7.

84.Moreno S, García-Samaniego J, Moreno A et al. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with HIV infection and HCV/HBV coinfection. J Viral Hepat 2009;16:249-58.

85.V. de Lédinghena,*, T. Poynardb, C. Wartellec, E. Rosenthald.Evaluation non -invasive de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C. Gastroentérologie clinique et biologique 32 (2008) S90–S95.

86.Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert- Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. BMC Gastroenterol 2007;7:40.

87.Ngo Y, Munteanu M, Messous D, Charlotte F, Imbert-Bismut F, Thabut D, et al. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C. Clin Chem 2006;52:1887-96.

88. Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Chevret S, Jardel C, Moussalli J, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. J Viral Hepat 2002; 9:128-33.

89. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon α-2b and ribavirin. Hepatology 2003;38:481-92.

90. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the Prediction of Hepatitis C-Related Fibrosis: A Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy. Am J Gastroenterol 2007; 102:2589-600.

91. Hépatoweb, fibroscan, septembre 2012 (en ligne) In consulté le 1 octobre 2012.site :http://hepatoweb.com/fibroscan.php.

92. HAS, actualisation, Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée, décembre 2008.

93. L.A. Adams, Max Bulsara, Hepascore: An Accurate Validated Predictor of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Infection, clinical chemistry, oct 2005, vol 51.

94. Sebastiani G, Halfon P, Castera L et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2009;49:1821-7

95. Bourliere M, Penaranda G, Ouzan D et al. Optimized stepwise combination algorithms of non-invasive liver fibrosis scores including Hepascore in hepatitis C virus patients. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:458-67.

96. Calès P, Lainé F, Boursier J et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. J Hepatol 2009;50:165-73.

97. Castera L, Vergniol J, Foucher J et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest®, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 128:343-50.

98. Philippe H , Mona M, Thierry P. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. Gastroenterol Clin Bio (2008) 32, 22-39.

99. T. Fontangesa, F. Bailly b, E. Trepoc, M. Chevallierd, M. Maynard-Muetb,B. Nalete, S. Beorchiaf, D. Pillon g, H. Moindroth, B. Froissart i, M. Slaoui j,X. Tinel a, P. Pradatb, C. Trepob. Discordance between biochemical markers of liver activity and fibrosis (Actitest®—Fibrotest®) and liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. Gastroentérologie Clinique et Biologique (2008) **32**, 858—865.

100. Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, De Boer B, Garas G et al. Validation of the Fibrotest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* 2003; 49: 450-454.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaisse en restant fidèle à leur renseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
— الرباط—

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس–السويسي

كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنـــة: 2014 أطروحة رقم:09

تقييم تليف الكبد عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي (ب) و (س): فيبروتيست-اكتيتست

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : ....

من طرف

الآنسة : مهى اليونسي

المزدادة في: 06 غشت 1988 بالحسيمة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : تليف الكبد – التهاب الكبد الفيروسي ب – التهاب الكبد الفيروسي س – فيبروتيست اكتيتست – خزعة الكبد.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

السيد: عزيز أوراغ **رئيس**
أستاذ في علم أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: سعيدة طلال **مشرفة**
أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيدة: سكينة الحمزاوي
أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: وفاء السمري **أعضاء**
أستاذة في علم أمراض الجهاز الهضمي